

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/17971 A1

(51) 国際特許分類: C07D 223/16

公典 (TOMIMATSU, Kiminori) [JP/JP]; 〒562-0034 大阪府箕面市西宿2丁目12番12-A1002号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06011

(22) 国際出願日: 2000年9月5日 (05.09.2000)

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/252333 1999年9月6日 (06.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

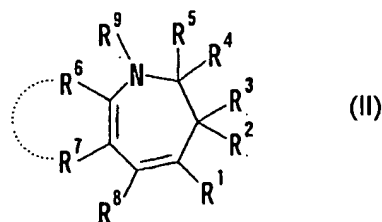
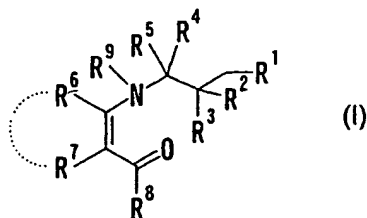
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池本朋己 (IKE-MOTO, Tomomi) [JP/JP]; 〒665-0815 兵庫県宝塚市山本丸橋2丁目11番地の5 Hyogo (JP). 伊藤達也 (ITO, Tatsuya) [JP/JP]; 〒639-0264 奈良県香芝市今泉1214番地 旭ヶ丘区画整理地内117.1-7 Nara (JP). 三浦正太郎 (MIURA, Shoutarou) [JP/JP]; 〒533-0006 大阪府大阪市東淀川区上新庄2丁目4番 44-105号 Osaka (JP). 富松

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2,3-DIHYDROAZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 2,3-ジヒドロアゼピン誘導体の製造法

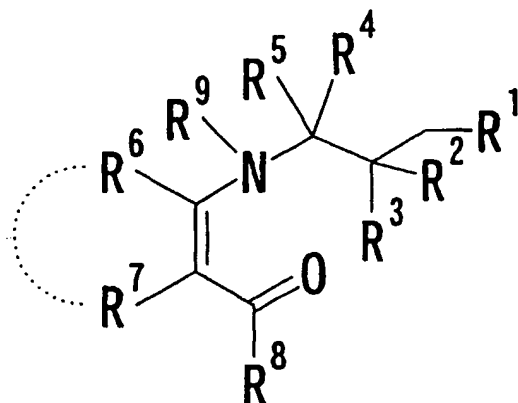


(57) Abstract: A process for preparing 2,3-dihydroazepine derivatives of general formula (II) or salts thereof inexpensively and simply, characterized by subjecting compounds of general formula (I) or salts thereof to ring-closing reaction in the presence of a carbonic diester, wherein R<sup>1</sup> is an electron-withdrawing group; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each hydrogen, halogeno, optionally substituted amino, optionally substituted hydroxyl, an optionally substituted thiol group, optionally substituted hydrocarbyl, or an optionally substituted heterocyclic group, alternatively R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> may be united to form a ring; R<sup>8</sup> is hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl; and R<sup>9</sup> is optionally substituted hydrocarbyl, optionally substituted acyl, or substituted sulfonyl.

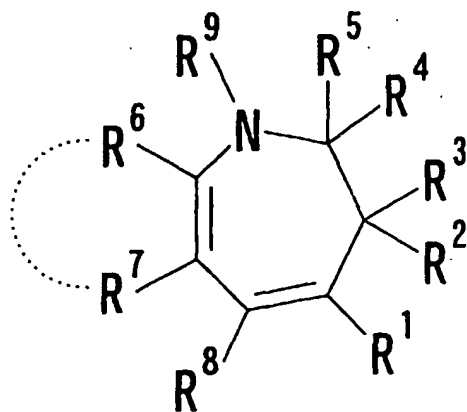
[続葉有]

(57) 要約:

安価かつ簡便に 2, 3-ジヒドロアゼピン誘導体を製造する方法として、式



[式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

## 明細書

## 2, 3-ジヒドロアゼピン誘導体の製造法

## 5 技術分野

本発明は、CCR5 拮抗作用を有するアニリド誘導体等を製造するために有用な中間体である 2, 3-ジヒドロアゼピン誘導体およびその製造法に関する。

## 背景技術

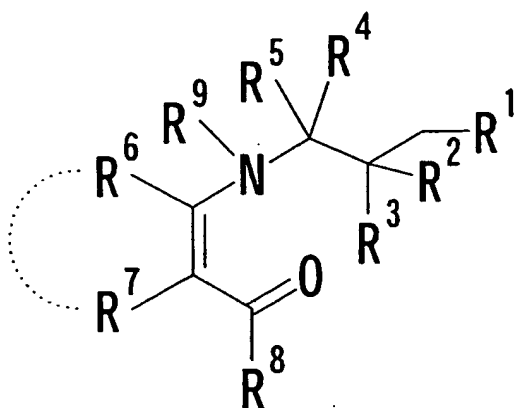
- 10 従来、2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体はアントラニル酸のジエステル誘導体を Dieckmann タイプの環化反応により閉環させ、還元、脱水反応を行うことにより合成する方法が報告されていた（特願平 1 1 - 1 7 0 3 4 5 号、US 特許 4952573）。しかしながら、この方法は、大量合成には適さない試薬を使用しており、かつ工程数が長く、操作が複雑であった。
- 15 以上のような現状から、2, 3-ジヒドロアゼピン誘導体の安価かつ簡便で、大量合成により適した製造法が望まれる。

## 発明の開示

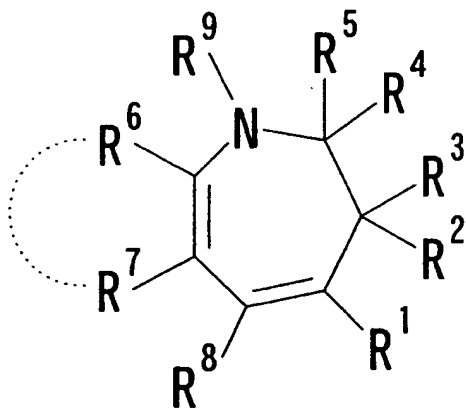
- 本発明者らは種々検討した結果、2 位に置換されたアミノ基を有するベンズアルデヒド類や安息香酸エステル類を中間体として用い、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応を行うことにより、2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体を安価かつ簡便に製造する方法を見出した。これらの知見に基づき、さらに研究した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 25 (1) 式



- [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

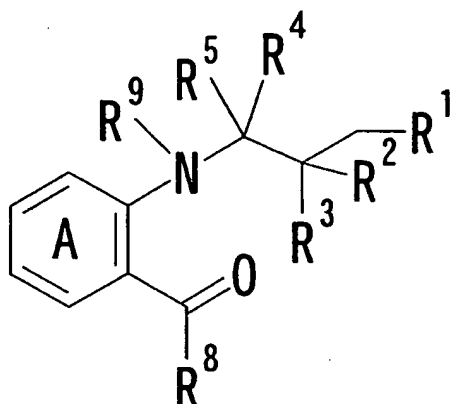


10

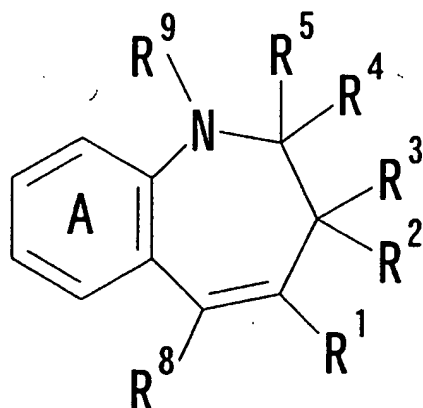
- [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；
- (2)  $R^1$ がエステル化されたカルボキシル基である前記(1)記載の製造法；
- (3)  $R^8$ が水素原子である前記(1)記載の製造法；
- (4)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である前記(1)記載の製造法；
- (5)  $R^9$ がp-トルエンスルホニル基またはアルキル基である前記(1)記載の製造法；

15

(6) 式

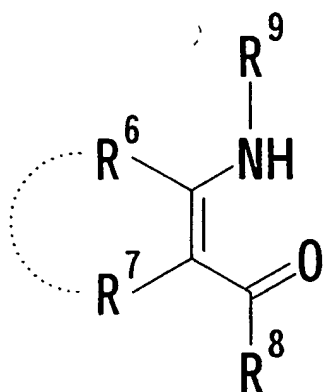


- [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 又は $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物又はその塩を炭酸ジエステル存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

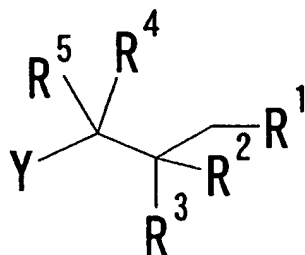


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

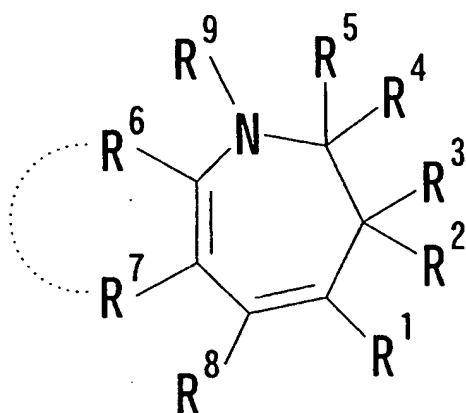
(7) 式



- [式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩と、式

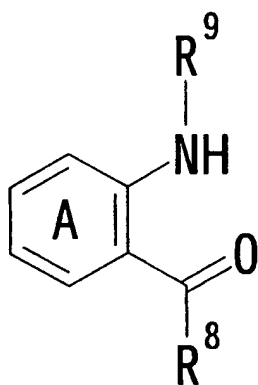


- [式中、Yは脱離基を示し、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

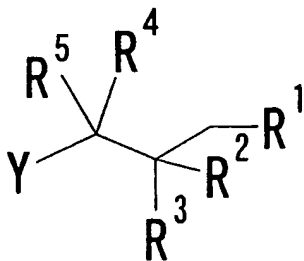


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

(8) 式

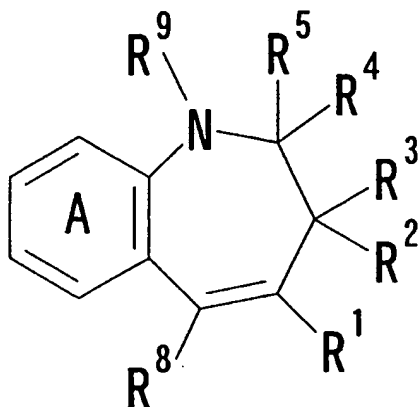


- 5 [式中、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩と、式



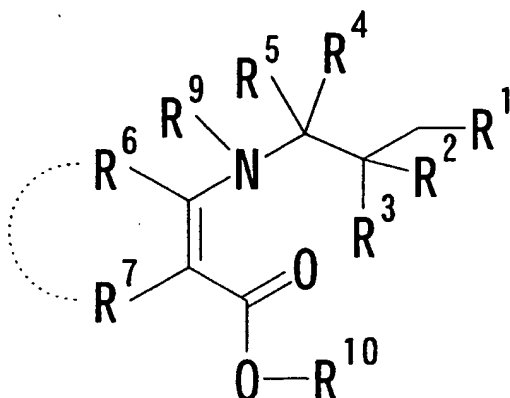
- 10 [式中、Yは脱離基を示し、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$

は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



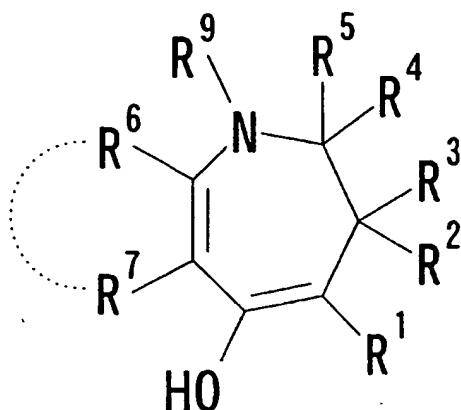
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

5 (9) 式



[式中、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は結合して環を形成してもよく、R<sup>10</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>9</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式





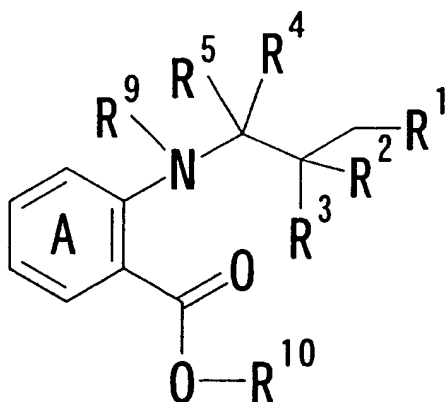
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物（本化合物はエノール型またはケト型の何れの構造を有していてもよい）またはその塩の製造法；

（１０） $R^1$ がエステル化されたカルボキシル基である前記（９）記載の製造法；

５ （１１） $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である前記（９）記載の製造法；

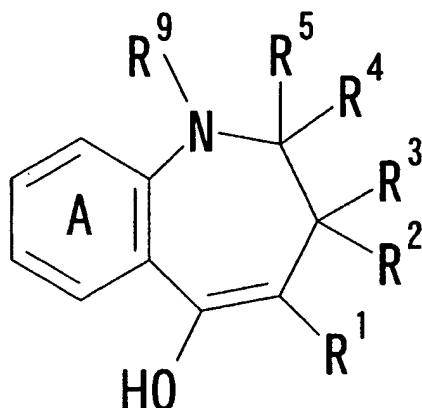
（１２） $R^9$ がp-トルエンスルホンニル基またはアルキル基である前記（９）記載の製造法；

（１３）式



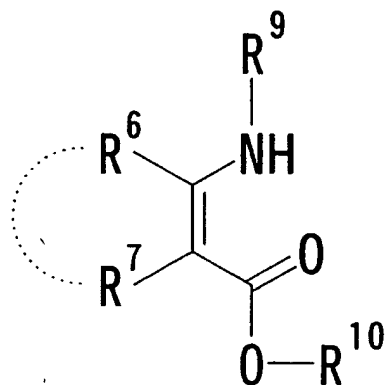
- １０ [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^{10}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホンニル基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはそ
- １５

の塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

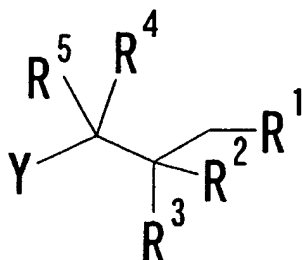


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物（本化合物はエノール型またはケト型の何れの構造を有していてもよい）またはその塩の製造法；

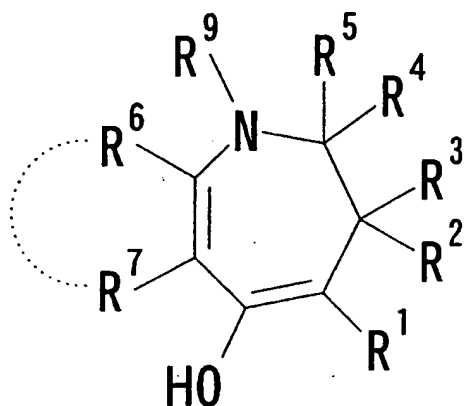
5 (14) 式



[式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^{10}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩と、式

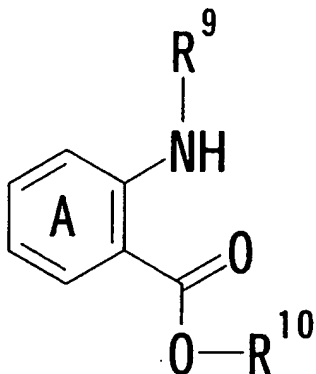


- [式中、Y は脱離基を示し、R<sup>1</sup> は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> または R<sup>2</sup> と R<sup>4</sup> は結合して環を形成してもよい] で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



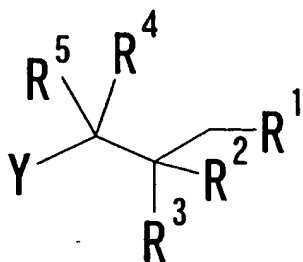
[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物（本化合物はエノール型またはケト型の何れの構造を有していてもよい） またはその塩の製造法；

- 10 (15) 式

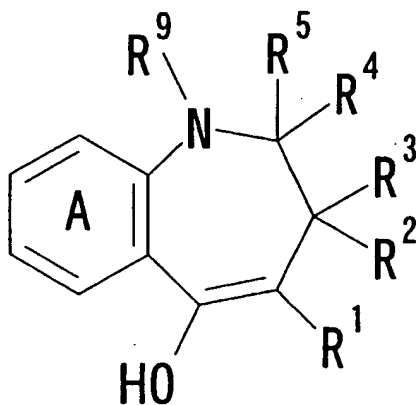


[式中、R<sup>10</sup> は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>9</sup> は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す] で表される化合物またはそ

- 15 の塩と、式

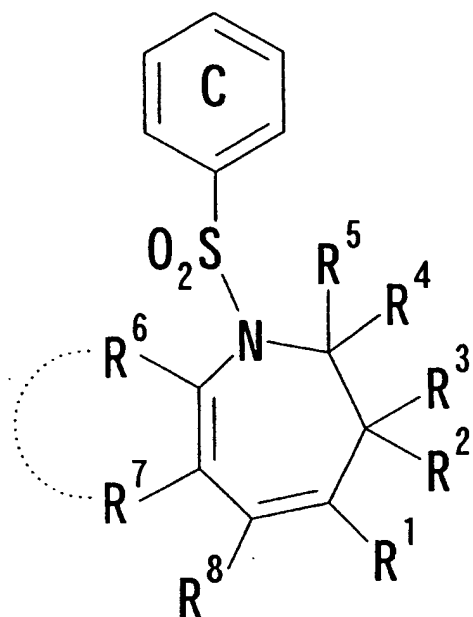


[式中、Yは脱離基を示し、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>またはR<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

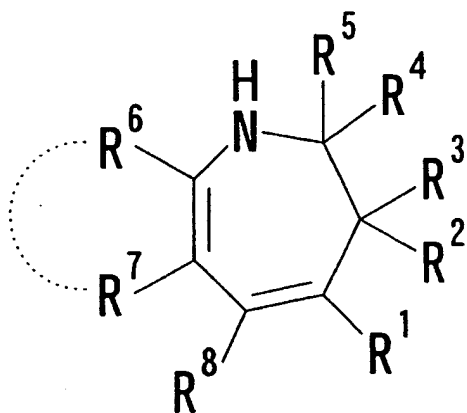


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物（本化合物はエノール型またはケト型の何れの構造を有していてもよい）またはその塩の製造法；

(16) 式



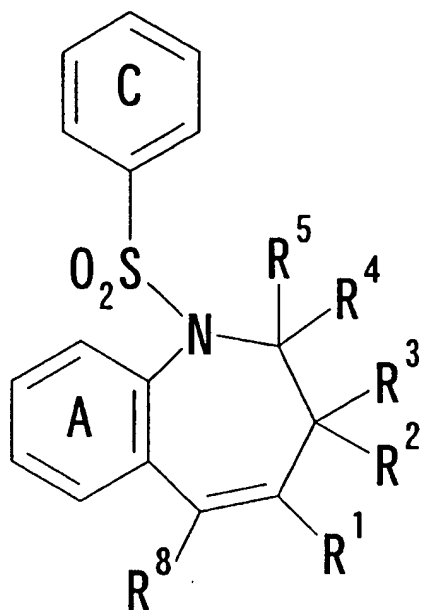
- [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Cは置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付すことを特徴とする、式



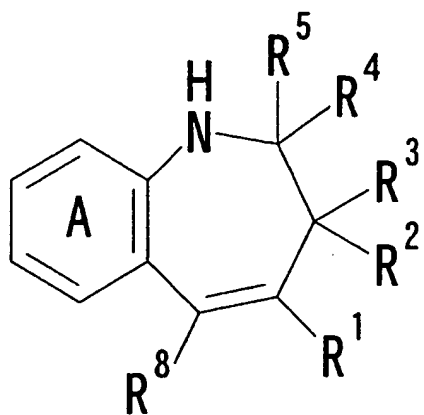
- 10 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；  
 (17)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である前記(16)記載の製造法；  
 (18)  $R^8$ が水素原子である前記(16)記載の製造法；

(19) 環Cがp-トリル基である前記(16)記載の製造法；

(20) 式

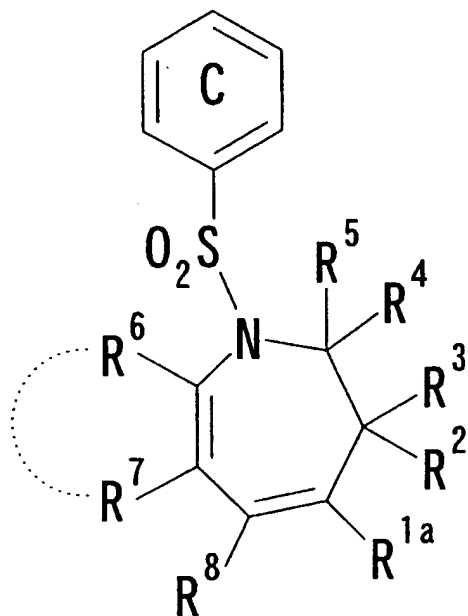


[式中、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>またはR<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は結合して環を形成してもよく、R<sup>8</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Aおよび環Cはそれぞれ置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物  
 またはその塩を脱保護反応に付すことを特徴とする、式

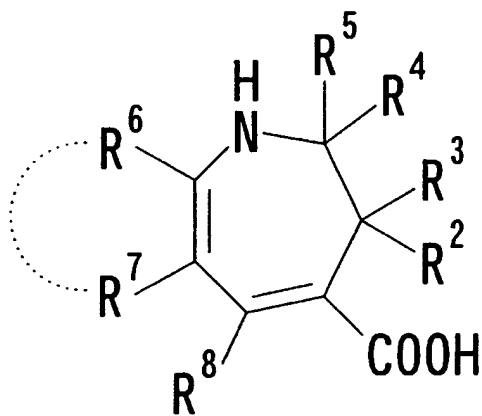


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

(21) 式



- [式中、 $R^{1a}$ はエステル化されたカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基またはシアノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Cは置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩
- 10 を酸加水分解反応に付すことを特徴とする、式



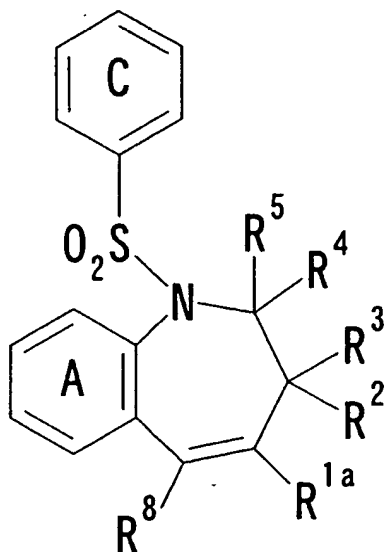
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

(22)  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である前記 (21) 記載の製造法；

(23)  $R^8$  が水素原子である前記 (21) 記載の製造法；

(24) 環 C が p-トリル基である前記 (21) 記載の製造法；

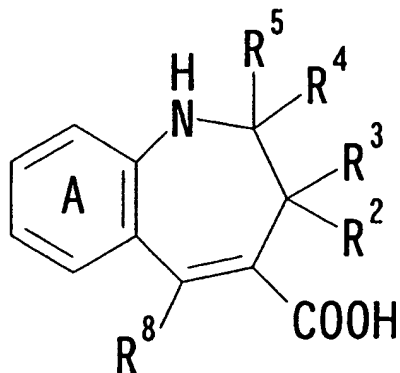
(25) 式



5

[式中、 $R^{1a}$ はエステル化されたカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基またはシアノ基を示し、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ ,  $R^4$  と  $R^5$  または  $R^2$  と  $R^4$  は結合して環を形成してもよく、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環 A および環 C はそれぞれ置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を酸加水分解反応に付すことを特徴とする、式

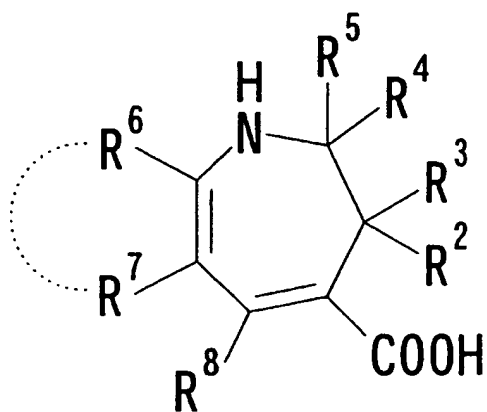
10



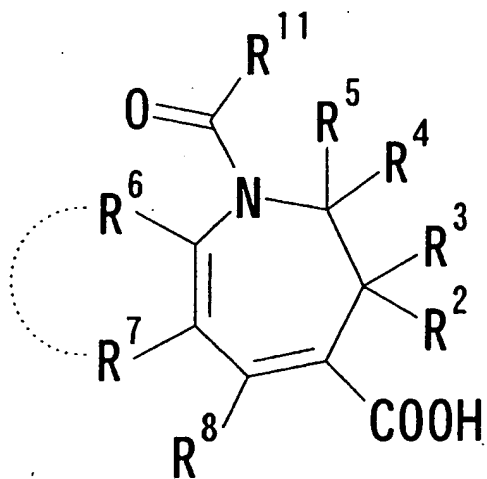


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

(26) 式



- [式中、R<sup>8</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、
- 5 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付すことを特徴とする、式



10

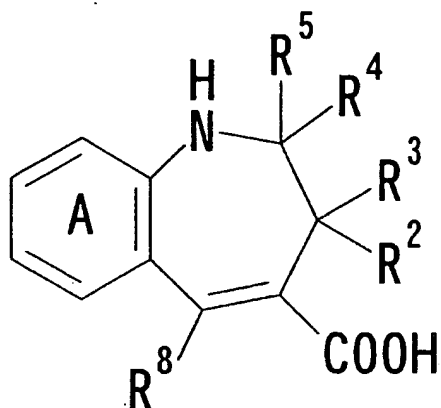
[式中、R<sup>11</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

(27) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子である前記(26)記載の製造法；

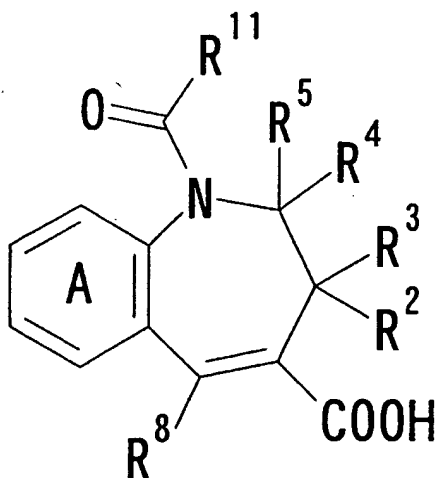
(28) R<sup>8</sup>が水素原子である前記(26)記載の製造法；

15 (29) R<sup>11</sup>が水素原子である前記(26)記載の製造法；

(30) 式



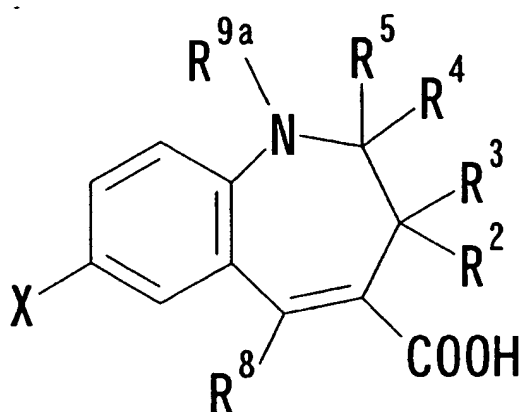
[式中、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付すことを特徴とする、式



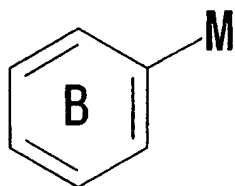
10

[式中、 $R^{11}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

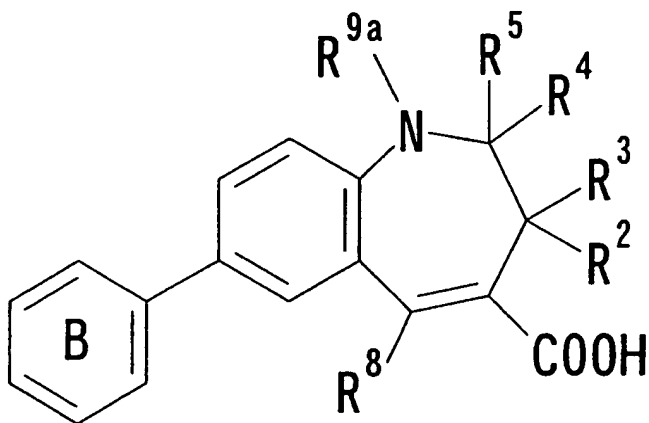
(31) 式



- 5 [式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^{9a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す]で表される化合物またはその塩と式



- 10 [式中、環Bは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $M$ は $-MgX'$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^{18})_2$ または $-SnR^{18}$ を示し、 $X'$ はハロゲン原子を示し、 $R^{18}$ は低級アルキル基を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

(32)  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である前記 (31) 記載の製造法；

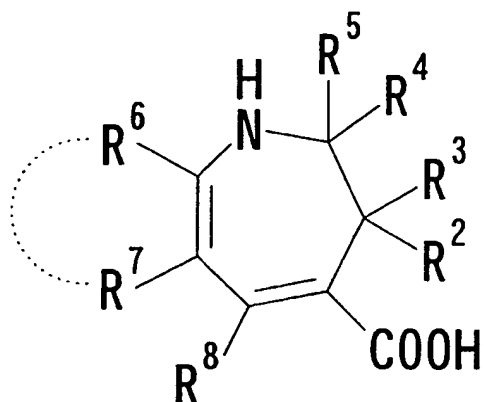
(33)  $R^8$  が水素原子である前記 (31) 記載の製造法；

(34)  $R^{9a}$  が p-トルエンスルホン基またはアルキル基である前記 (31) 記載

5 の製造法；

(35)  $R^{9a}$  がホルミル基である前記 (31) 記載の製造法；

(36) 式



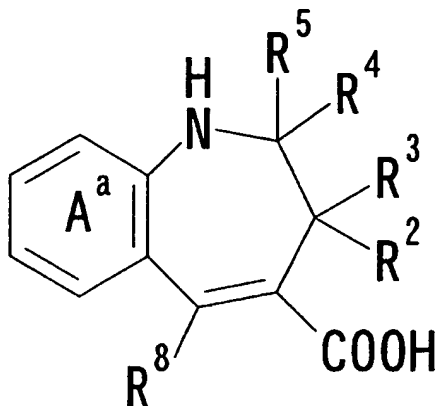
10 [式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ ,  $R^4$  と  $R^5$ ,  $R^2$  と  $R^4$  または  $R^6$  と  $R^7$  は結合して環を形成してもよい。但し、 $R^6$  と  $R^7$  とが結合して結合する環は無置換のベンゼン環でない。]で表される化合物または

15 その塩；

(37)  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である前記 (36) 記載の化合物；

(38)  $R^8$  が水素原子である前記 (36) 記載の化合物；

(39) 式

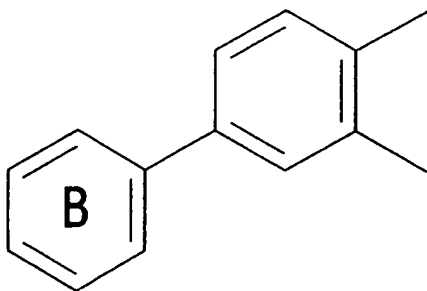


- [式中、環  $A^a$  は置換基を有するベンゼン環を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$  または  $R^2$  と  $R^4$  は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩；

(40)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である前記 (39) 記載の化合物；

(41)  $R^8$  が水素原子である前記 (39) 記載の化合物；

- 10 (42) 環  $A^a$  が式



[式中、環 B は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表されるベンゼン環である前記 (39) 記載の化合物；などに関する。

- 15 本明細書中で用いられる「電子吸引基」としては、例えば、(i) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(ii) 式  $-(CO)R^{19}$  (式中、 $R^{19}$  は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、(iii) ニトリル基、(iv) ニトロ基、(v) 式  $-(SO_m)R^{20}$  (式中、 $m$  は 1 または 2 を示

- し、 $R^{20}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(vi)式- $P R^{21} R^{22}$  (式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(vii)式- $(PO)(OR^{13})(OR^{14})$  (式中、 $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(viii)置換されていてもよいアリール基、(ix)置換されていてもよいアルケニル基、(x)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(xi)ニトロソ基など、好ましくはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、式- $(CO)R^{19}$ で表される基、ニトリル基、ニトロ基、式- $(SO_m)R^{20}$ で表される基、式- $PR^{21}R^{22}$ で表される基、式- $(PO)(OR^{13})(OR^{14})$ で表される基、さらに好ましくはエステル化されたカルボキシル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなどの $C_{1-4}$ アルキルでエステル化されたカルボキシル基)などが挙げられる。

- 前記(i)の「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「エステル化されたカルボキシル基」としては、式- $(CO)OR^{15}$  (式中、 $R^{15}$ は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基などが挙げられ、「アミド化されたカルボキシル基」としては、式- $(CO)NR^{16}R^{17}$  (式中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5~7員 (好ましくは5~6員)の環状アミノ(例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど)を形成していてもよい)で表される基などが挙げられる。

- また、前記(vi)あるいは(vii)の式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ あるいは $R^{13}$ および $R^{14}$ は互いに結合して、例えば、低級( $C_{2-6}$ )アルキレン(例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級( $C_{2-6}$ )アルケニレン(例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など)、低級( $C_{4-6}$ )アルカジエニレン(例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など)など、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキレン、さらに好ましくは低級( $C_{2-4}$ )アルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_1$

-<sub>4</sub>アルコキシなどが挙げられる。

- 前記(viii)の置換されていてもよいアリール基における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC<sub>6-14</sub>アリールなど、好ましくはC<sub>6-10</sub>アリールなど、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。該アリール基は、
- 5 後述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を1～3個有していてもよい。

- 前記(ix)の置換されていてもよいアルケニル基における「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニルなど、好ましくは低級(C<sub>2-6</sub>)アルケニルなど、さらに好ましくはビニルなどが挙げられる。該アルケニル基は、後述の
- 10 「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を1～3個有していてもよい。

本明細書中で用いられる「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

- 15 (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルなどが挙げられる) ;
- (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルキルなどが挙げられる) ;
- 20 (3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2-6</sub>)アルケニルなどが挙げられる) ;
- 25 (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;
- (5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、

好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの  $C_{6-14}$  アリール、好ましくは  $C_{6-10}$  アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル (例、ベンジル、フェニルチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの  $C_{1-4}$  アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

上記式中、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$  または  $R^2$  と  $R^4$  はそれぞれ互いに結合して、例えば、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルキレン (例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニレン (例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  など)、低級 ( $C_{4-6}$ ) アルカジエニレン (例、 $-CH=CH-CH=CH-$  など) など、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキレン、さらに好ましくは低級 ( $C_{2-4}$ ) アルキレンを形成することに



より、隣接する炭素原子と共に環を形成してもよい。また、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシなどが挙げられる。

上記式中、 $X$ 、 $X'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

上記式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、置換基の数としては、0～2個の何れでもよく、置換基が2個存在する場合、2個の置換基が同一でも異なってもよい。

また、2個の置換基は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5～7員（好ましくは5～6員）の環状アミノ（例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成していてもよい。

上記式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。

上記式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置換されていてもよいチオール基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよいチオール基などが挙げられる。

上記式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5～7員の芳香族複素環、飽和または不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1,

2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等) などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン等の5～7員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5～6員の非芳香族複素環などが挙げられ、該複素環としては、5～6員の芳香環が好ましく、さらにフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン（好ましくは、6員環）などが好ましい。

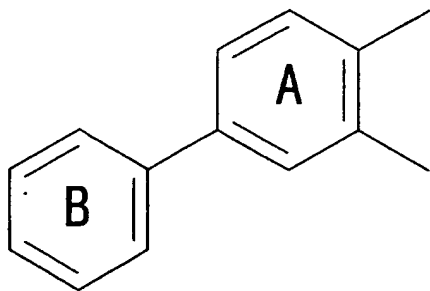
- 10 該複素環が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が挙げられる。

上記式中、 $R^1$ としては、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基などが好ましく、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基、シアノ基などがさらに好ましく、とりわけエステル化されたカルボキシル基が好ましい。 $R^2$ としては、水素原子が好ましく、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ としては、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、水素原子がより好ましく、 $R^6$ および $R^7$ としては、互いに結合して置換されていてもよいベンゼン環を形成していることが好ましい。 $R^9$ または $R^{9a}$ としては、p-トルエンスルホニル基、  
15  $C_{1-6}$ アルキル基、ホルミル基などが好ましく、p-トルエンスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基などがさらに好ましく、とりわけp-トルエンスルホニル基が好ましい。 $R^{11}$ としては、水素原子が好ましい。

本明細書中で用いられる「置換されていてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基；スパーサー（例えば、直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基など）を介して結合していてもよい、前述の「置換されていてもよいアリール基」（好ましくは、直接結合する、前述の「置換されていてもよいアリール基」）などが挙げられるが、なかでも、電子供与基であることが好ましい。置換基の数としては、1ないし4個が挙げられる。

ここで、「スペーサー」としては、例えば、 $-(CH_2)_a-$  [aは1～4の整数（好ましくは1～2の整数）を示す]、 $-(CH_2)_b-X''-$  [bは0～3の整数（好ましくは0～1の整数）を示し、X''は置換されていてもよいイミノ基（例、低級（C<sub>1-6</sub>）低級アルキル、低級（C<sub>3-7</sub>）シクロアルキル、ホルミル、低級（C<sub>2-7</sub>）低級アルカノイル、低級（C<sub>1-6</sub>）低級アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など）、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子（例、 $-S(O)_n-$ （nは0～2の整数を示す）など）を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ など（好ましくは $-(CH_2)_b-X''-$ 、さらに好ましくは $-CH_2-O-$ ）が挙げられる。これらの基が「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、右側の結合手を介して「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのが好ましい。

上記式中、環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」としては、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」が直接または前述のスペーサーを介して結合（好ましくは、直接結合）したベンゼン環が好ましく、環Bの置換位置としては、式



で示される置換位置が好ましい。

上記式中、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」としては、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）等の置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましく、置換基が1個の場合、置換位置としては、パラ位が好ましい。

上記式中、環Cで示される「置換されていてもよいベンゼン環」としては、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」と同様なものが好ましく、な

かでも、パラ位にC<sub>1-4</sub>アルキル基を有するベンゼン環が好ましく、とりわけ、  
p-トリル基が好ましい。

また、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が結合して形成する環としては、例えば、C<sub>5-7</sub>シクロアルケン（例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-  
5 シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等）、C<sub>5-6</sub>シクロアルカジエン（例、2、  
4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジ  
エン等）などの5~7員（好ましくは5~6員）の不飽和の脂環式炭化水素；ベン  
ゼンなどの6員の芳香族炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ば  
れたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好  
10 ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5~7員の芳香族  
複素環、不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）等；などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環（例えばフ  
ラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、  
イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1、  
15 2,3-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリ  
ミジン、ピラジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えば前  
記した芳香族単環式複素環の一部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素  
環などが挙げられる。

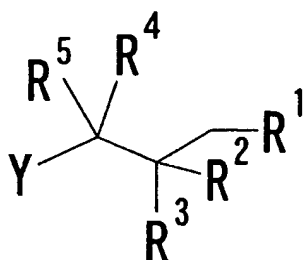
R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が結合して形成する環としては、5~6員の芳香環が好ましく、さら  
20 にベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン（好ましくは、6員環）  
などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が結合して形成する環は置換基を有していてもよく、かかる置換基と  
しては、前記した「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」  
が有していてもよい置換基と同様な置換基が挙げられ、1~3個同一または異な  
25 った置換基が、置換可能ないずれの位置に置換していてもよい。

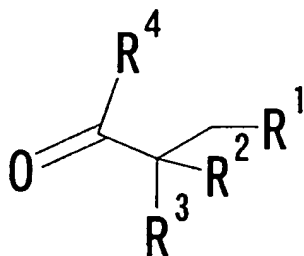
本明細書中で用いられる脱離基の例としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩  
素、臭素、ヨウ素等）、式-O（SO<sub>m</sub>）R〔式中、mは1又は2を示し、Rは  
置換されていてもよい炭化水素基（好ましくはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-  
4</sub>アルキル、更に好ましくはトリフルオロメチル）を示す〕で表される基などが

挙げられ、なかでも、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ、臭素原子が好ましい。

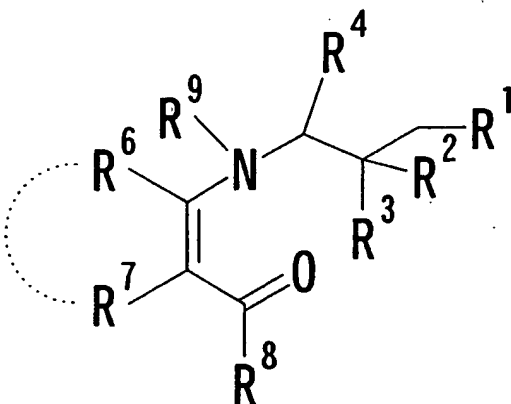
また、式



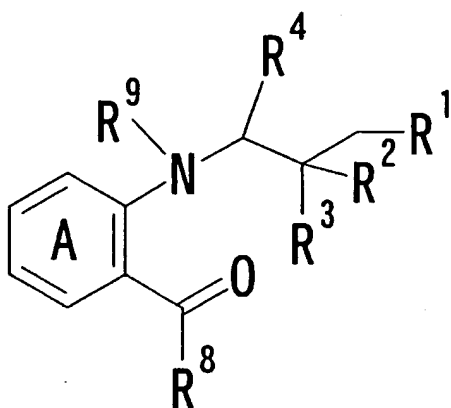
- 5 [式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物が還元的 N-アルキル化反応に付される場合は、YとR<sup>5</sup>が隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成し、式



- [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される構造を有していてもよい。このように、Yとしての脱離基には、R<sup>5</sup>とともに形成するオキソ基も含まれるが、この場合、還元的 N-アルキル化反応後に得られる化合物においては、R<sup>5</sup>は水素  
10 原子を示し、還元的 N-アルキル化反応後には、式



[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩などが得られる。

上記式中、 $R^9$ または $R^{9a}$ で示される置換されていてもよいアシル基としては、式  
 5  $-(CO)R'$  (式中、 $R'$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または  
 は置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられ、 $R'$ で  
 示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および  
 $R^7$ で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

上記式中、 $R^9$ または $R^{9a}$ で示される「置換スルホニル基」としては、式  
 10  $-(SO_2)R''$  (式中、 $R''$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されてい  
 もよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられ、 $R''$ で示される「置換さ  
 れていてもよい複素環基」としては、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置  
 換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

上記式中、 $R^{18}$ で示される「低級アルキル」としては、低級( $C_{1-6}$ )アルキル  
 などが挙げられる。

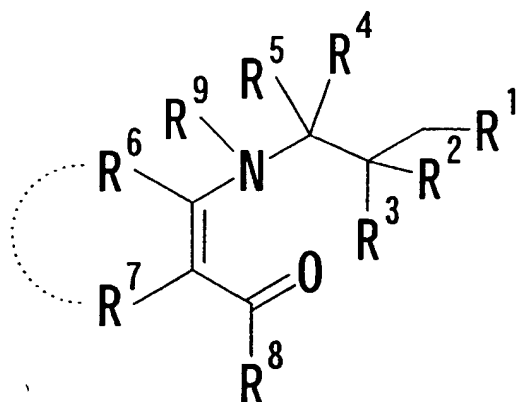
15 また、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が  
 塩基性化合物となる場合は、常法に従い酸を使用して塩に変換することができる。  
 かかる酸としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの酸であっても  
 よく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機  
 酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン  
 20 酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼ  
 ンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸など  
 が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ

変換してもよい。

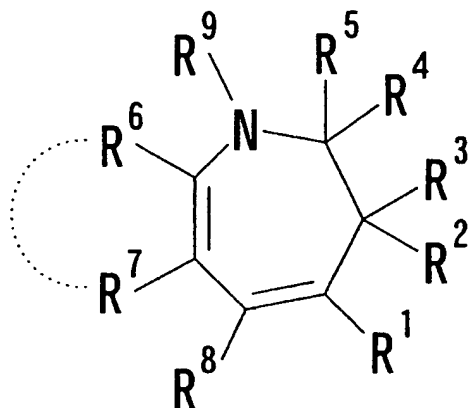
一方、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が酸性化合物となる場合は、常法に従い塩基を使用して塩に変換することができる。かかる塩基との塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

15 上記（１）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

（１）式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付し、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

- 上記（１）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの $C_{1-4}$ アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコール類（例、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $t-BuONa$ 、 $t-BuOK$ 、などの $C_{1-4}$ アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、 $NaOH$ 、 $KOH$ 、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど）などが挙げられるが、なかでも金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、など）、アルコール類（例、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $t-BuONa$ 、 $t-BuOK$ 、など）などが好ましく用いられ、とりわけアルコール類（例、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $t-BuONa$ 、 $t-BuOK$ 、など）が好ましく用いられる。
- 上記（１）記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは1~5当量である。

反応溶媒としては、炭酸ジエステルを含む溶媒が挙げられ、炭酸ジエステルを



単独で用いてもよいが、適宜の混合溶媒を用いてもよい。混合に用いる溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、ジメチルホルム

5 アミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）、ギ酸エステル（例、ギ酸  $C_{1-4}$  アルキルエステルなど）、シュウ酸ジエステル（例、シュウ酸ジ  $C_{1-4}$  アルキルエステルなど）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアル

10 コール類など）などが用いられるが、なかでも、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）などが好ましく用いられる。

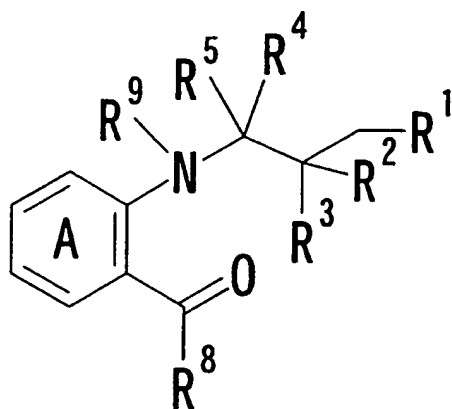
炭酸ジエステルとしては、 $Z-O(CO)O-Z'$  [式中、 $Z$  および  $Z'$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物などが挙げられるが、本反応を実施する反応温度において液体であるものが望ましい。又、 $Z$  お

15 よび  $Z'$  は同一であることが好ましく、炭酸ジエステルとしては、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、などの炭酸ジ  $C_{1-4}$  アルキルエステルなどが好ましく用いられる。

反応温度は通常約  $-20 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約  $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は通常約  $0.1 \sim 100$  時間、好ましくは約  $0.5 \sim 50$  時間である。

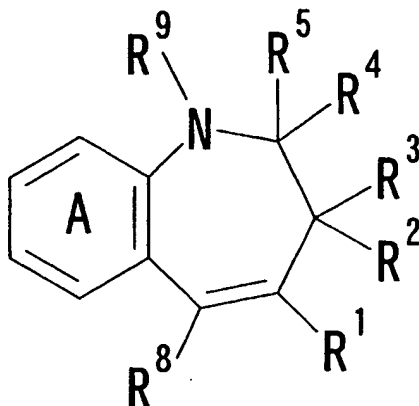
上記（6）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

20 式



[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩を、炭酸ジエステ

ルの存在下で閉環反応に付し、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

- 上記（６）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基として、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの $C_{1-4}$ アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの $C_{1-4}$ アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど）などが挙げられるが、なかでも金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、など）などが好ましく用いられ、とりわけアルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、など）が好ましく用いられる。

上記（６）記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは1~5当量である。

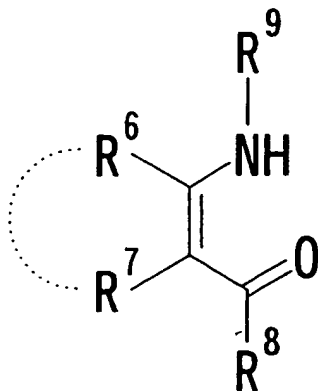
反応溶媒としては、炭酸ジエステルを含む溶媒が挙げられ、炭酸ジエステルを単独で用いてもよいが、適宜の混合溶媒を用いてもよい。混合に用いる溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）、ギ酸エステル（例、ギ酸C<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど）、シュウ酸ジエステル（例、シュウ酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など）などが用いられるが、なかでも、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）などが好ましく用いられる。

炭酸ジエステルとしては、Z-O(CO)O-Z' [式中、ZおよびZ' はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物などが挙げられるが、本反応を実施する反応温度において液体であるものが望ましい。また、ZおよびZ' は同一であることが好ましく、炭酸ジエステルとしては、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル等の炭酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなどが好ましく用いられる。

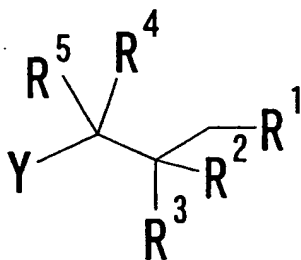
反応温度は通常約-20~200℃、好ましくは約10~100℃であり、反応時間は通常約0.1~100時間、好ましくは約0.5~50時間である。

上記（7）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

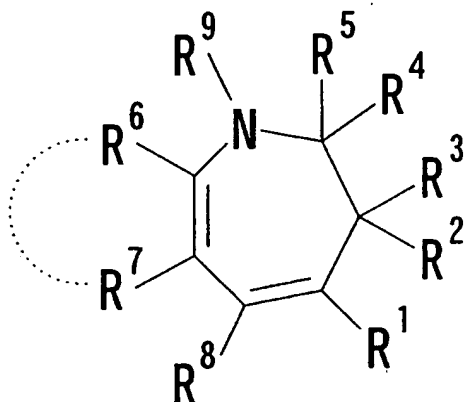
式



[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩と、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルが存在下で閉環反応に付し、式



- 5 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

本反応は、N-アルキル化反応と脱水縮合の2工程をワンポットで連続して行うことができ、中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離しないでワンポットで行うのが好ましい。また、本反応は、Yの違いによって異なる反応条件で行われる。

- 10 Yがハロゲン原子、式 $-O(SO_m)R$ 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される基など（好ましくはハロゲン原子）である場合には、以下の条件によりN-アルキル化した後、上記（1）記載の反応条件で閉環することにより行われる。

該 N-アルキル化反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアル

- 15 カリ金属の水素化物など)、金属炭化水素(例、n-ブチルリチウムなどのC<sub>1-4</sub>アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など)、アルコラート類(例、NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOKなどのC<sub>1-4</sub>アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など)、アルカリ金属の水酸化物(例、NaOH、KOHなど)、塩基性炭酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカ

り金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など)、塩基性炭酸水素塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など)、有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど)などが挙げられるが、なかでも塩基性炭酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩との炭酸塩等、好ましくは炭酸カリウム)あるいは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等とアルコラート類(例、NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOK等)との混合物などが好ましく用いられる。

上記(7)記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは1~5当量である。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒(例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など)、脂肪族炭化水素(例、n-ヘキサン、など)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、など)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル(IPE)など)、極性溶媒(例、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、など)、炭酸ジエステル(例、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルなどの炭酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、ギ酸エステル(例、ギ酸C<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、シュウ酸ジエステル(例、シュウ酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、プロトン性溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など)などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、炭酸ジエステルと極性溶媒(好ましくは、DMFなど)との混合溶媒などが好ましく用いられる。

反応温度は通常約-20~200℃、好ましくは約10~100℃であり、反応時間は通常約0.1~100時間、好ましくは約0.5~50時間である。

YがR<sup>5</sup>および隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成する場合には、以下の条件により還元的N-アルキル化を行った後、上記(1)記載の反応条件で閉環

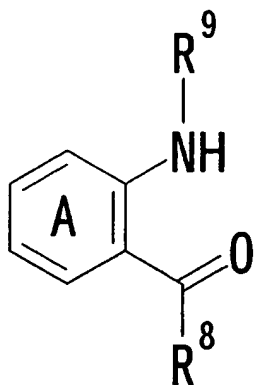
することにより行われる。(還元的N-アルキル化後の生成物において、R<sup>5</sup>は水素原子を示す。)

該還元的N-アルキル化反応(還元的アミノ化反応)は、トリアセトキシ水素化  
 5 ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム  
 等の還元的アミノ化試薬の存在下に行うのが好ましく、使用する試薬により反応  
 条件を変えることが望ましい。

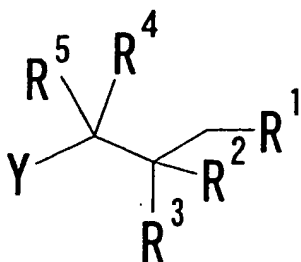
例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例  
 えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラ  
 ン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(D  
 10 MF)等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は、原料  
 物質1モルに対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃  
 の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、  
 不活性ガス(例えば窒素、アルゴン等)雰囲気下で行われる。

上記(8)記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

15 式

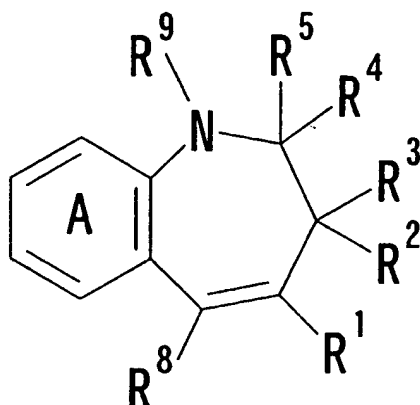


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩と、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を反応させた後、

炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付し、式

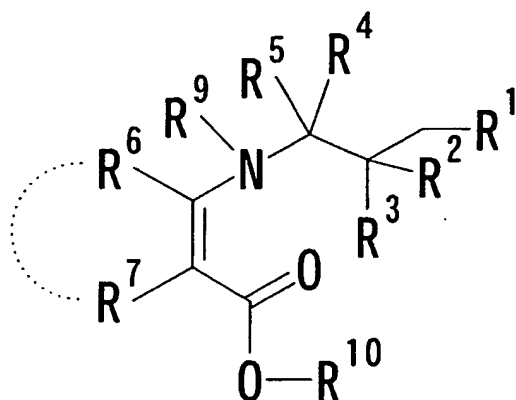


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

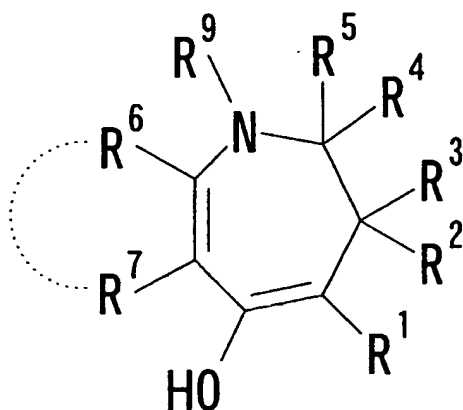
上記（８）記載の反応は、例えば上記（７）記載の反応と同様な反応条件で行  
5 われる。

上記（９）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステル  
10 の存在下で閉環反応に付し、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

- 上記（９）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの $C_{1-4}$ アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの $C_{1-4}$ アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど）などが挙げられるが、なかでも金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、など）などが好ましく用いられ、とりわけアルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、など）が好ましく用いられる。
- 上記（９）記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは1~5当量である。

反応溶媒としては、炭酸ジエステルを含む溶媒が挙げられ、炭酸ジエステルを



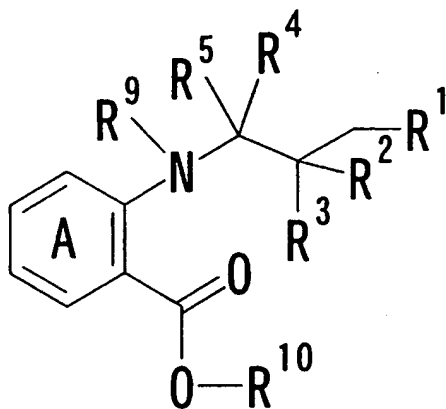
- 単独で用いてもよいが、適宜の混合溶媒を用いてもよい。混合に用いる溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）、ギ酸エステル（例、ギ酸 $C_{1-4}$ アルキルエステルなど）、シュウ酸ジエステル（例、シュウ酸ジ $C_{1-4}$ アルキルエステルなど）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など）などが用いられるが、なかでも、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）などが好ましく用いられる。

- 炭酸ジエステルとしては、 $Z-O(CO)O-Z'$  [式中、 $Z$ および $Z'$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物などが挙げられるが、本反応を実施する反応温度において液体であるものが望ましい。又、 $Z$ および $Z'$ は同一であることが好ましく、炭酸ジエステルとしては、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、などの炭酸ジ $C_{1-4}$ アルキルエステルなどが好ましく用いられる。

反応温度は通常約-20~200℃、好ましくは約10~100℃であり、反応時間は通常約0.1~100時間、好ましくは約0.5~50時間である。

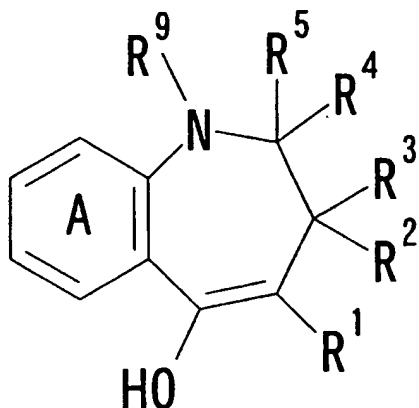
上記（13）記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

20 式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を、炭酸ジエステ

ルの存在下で閉環反応に付し、式



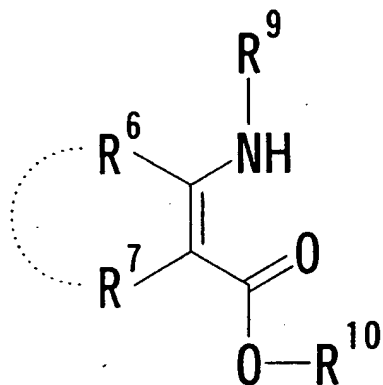
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

上記(13)記載の反応は、例えば上記(9)記載の反応と同様な反応条件で

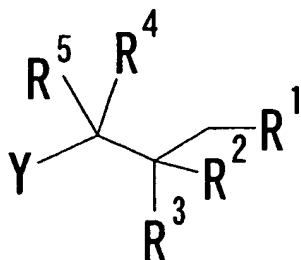
5 行われる。

上記(14)記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式

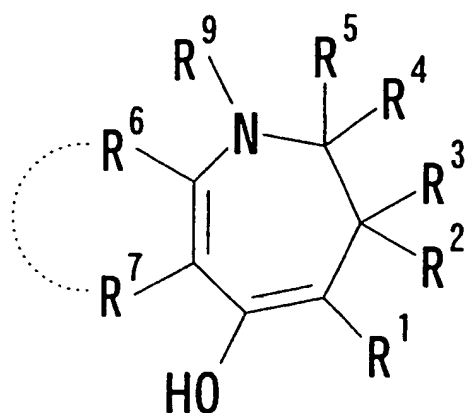


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩と、式



10

[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を反応させた後、  
炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付し、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

本反応は、N-アルキル化反応と脱水縮合の2工程をワンポットで連続して行うことができ、中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離しないでワンポットで行うのが好ましい。また、本反応は、Yの違いによって異なる反応条件で行われる。

Yがハロゲン原子、式 $-O(SO_m)R$  [式中、各記号は前記と同意義]で表される基など(好ましくはハロゲン原子)である場合には、以下の条件によりN-アルキル化した後、上記(1)記載の反応条件で閉環することにより行われる。

- 10 該N-アルキル化反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物(例、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物など)、金属炭化水素(例、n-ブチルリチウムなどの $C_{1-4}$ アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など)、アルコール類(例、NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOKなどの $C_{1-4}$ アルコールの水酸
- 15 基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など)、アルカリ金属の水酸化物(例、NaOH、KOHなど)、塩基性炭酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など)、塩基性炭酸水素塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など)、有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルア
- 20 ミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.

0] - 7 - ウンデセンなど) などが挙げられるが、なかでも塩基性炭酸塩 (例、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩との炭酸塩など、好ましくは炭酸カリウム) あるいは 1, 8 - ジアザビシクロ[5. 4. 0] - 7 - ウンデセンなどとアルコラート類 (例、  
5 NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOK など) との混合物などが好ましく用いられる。

上記 (14) 記載の反応において用いられる塩基の量は、約 0. 1 ~ 100 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量である。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒 (例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など)、脂肪族炭化水素 (例、n-ヘキサン、など)、芳香族炭化水素 (例、ベンゼン、トルエン、など)、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル (IPE) など)、極性溶媒 (例、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、など)、炭酸ジエステル (例、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルなどの炭酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、  
10 脂肪酸エステル (例、脂肪酸C<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、シュウ酸ジエステル (例、  
15 シュウ酸ジC<sub>1-4</sub>アルキルエステルなど)、プロトン性溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など) などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、炭酸ジエステルと極性溶媒 (好ましくは、DMF など) との混合溶媒などが好ましく用いられる。

20 反応温度は通常約 -20 ~ 200℃、好ましくは約 10 ~ 100℃であり、反応時間は通常約 0. 1 ~ 100 時間、好ましくは約 0. 5 ~ 50 時間である。

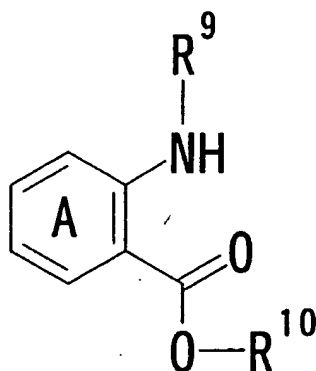
Y が R<sup>5</sup> および隣接する炭素原子と共にカルボニル基を形成する場合には、以下の条件により還元的 N-アルキル化を行った後、上記 (1) 記載の反応条件で閉環することにより行われる。(還元的 N-アルキル化後の生成物において、R<sup>5</sup> は水素原子を示す。)  
25

該還元的 N-アルキル化反応 (還元的アミノ化反応) は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ化試薬の存在下に行うのが好ましく、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましい。

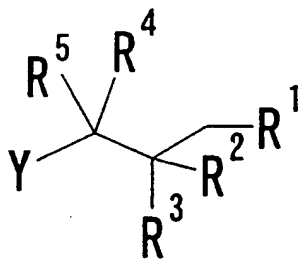
例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は、原料物質1モルに対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス(例えば窒素、アルゴン等)雰囲気下で行われる。

上記(15)記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

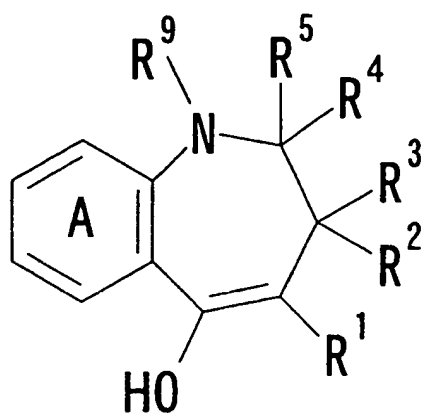
式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩と、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付し、式

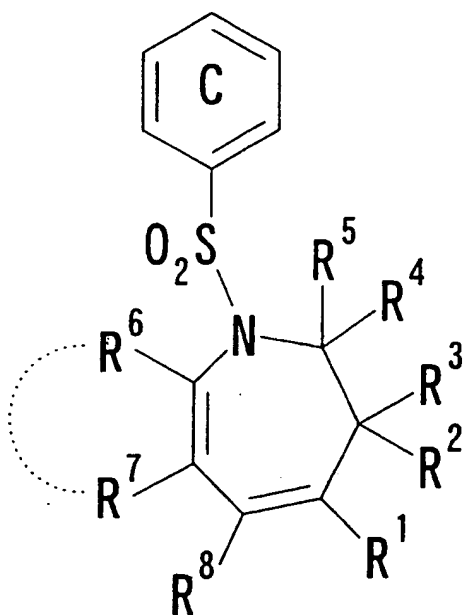


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

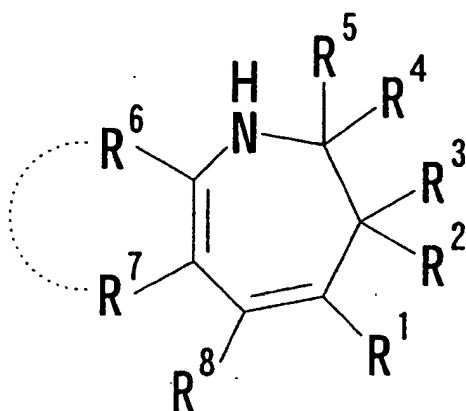
上記（１５）記載の反応は、例えば上記（１４）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

- ５ 上記（１６）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付し、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

本反応は、酸の存在下に行うのが好ましく、かかる酸としては、例えば無機酸（例、塩酸、過塩素酸、硫酸等）、有機酸（例、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等）等が挙げられるが、なかでも過塩素酸、硫酸等が好ましく用いられる。

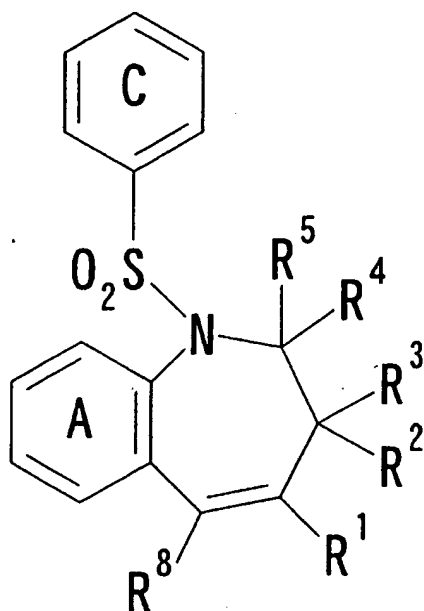
上記（16）記載の反応において用いられる酸の量は、約0.1～200当量、好ましくは5～50当量である。

反応溶媒としては、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、など）、有機酸（例、酢酸など）、水などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、酢酸等の溶媒と水との混合溶媒などが好ましく用いられる。

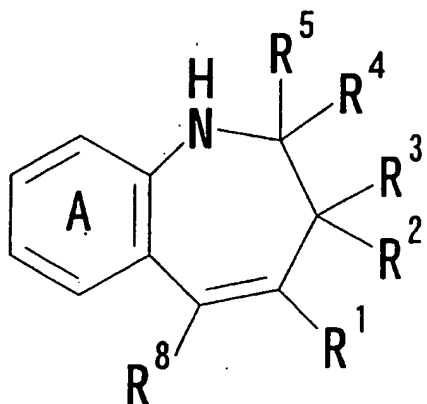
反応温度は通常約0～200℃、好ましくは約30～150℃であり、反応時間は通常約0.1～100時間、好ましくは約0.5～50時間である。

上記（20）記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付し、式



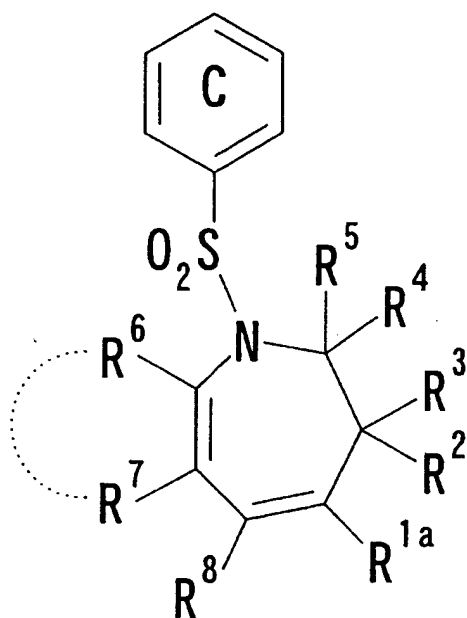
- 5 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

上記（20）記載の反応は、例えば上記（16）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

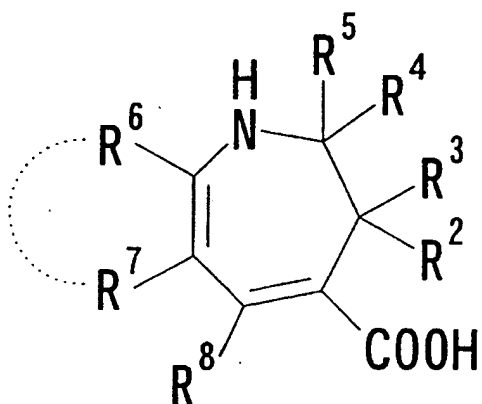
上記（21）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式





[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を酸加水分解反応に付し、式

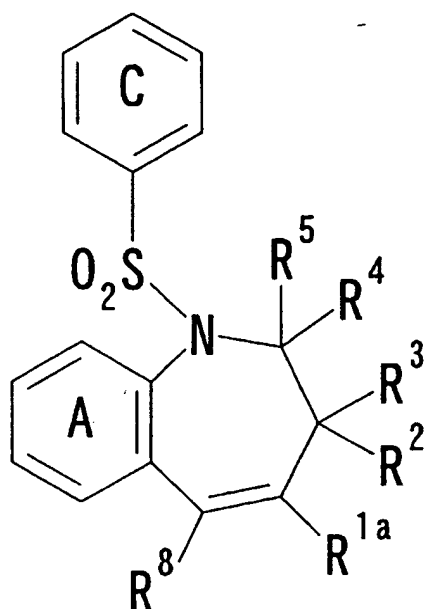


- 5 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

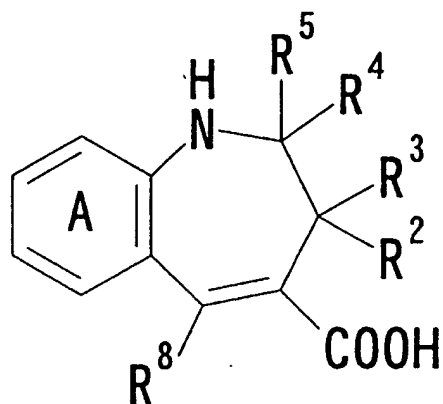
上記(21)記載の反応は、例えば上記(16)記載の反応と同様な反応条件で行うことができ、置換基 $R^{1a}$ を酸加水分解することにより、カルボキシ基に変換する反応と窒素原子上の置換スルホニル基を酸加水分解することにより、脱保護する反応とを同時に進行させることができる。

- 10 上記(25)記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を酸加水分解反応に付し、式

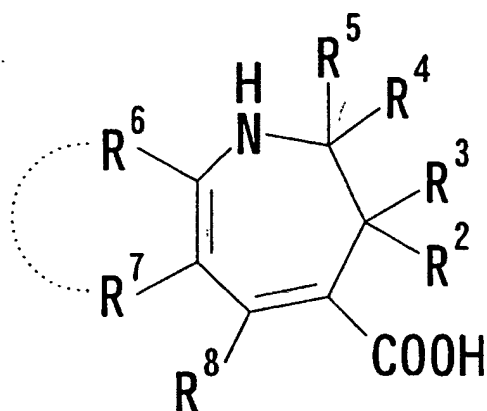


- 5 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

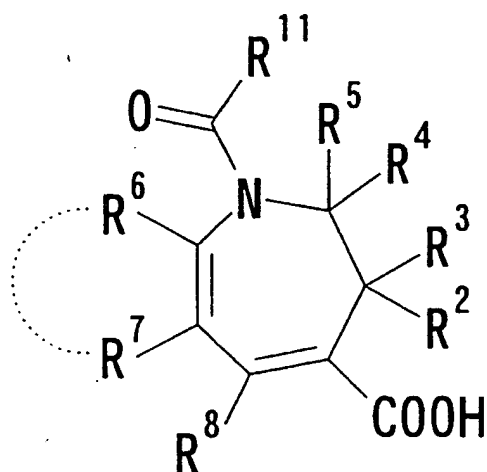
上記（２５）記載の反応は、例えば上記（２１）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

上記（２６）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式



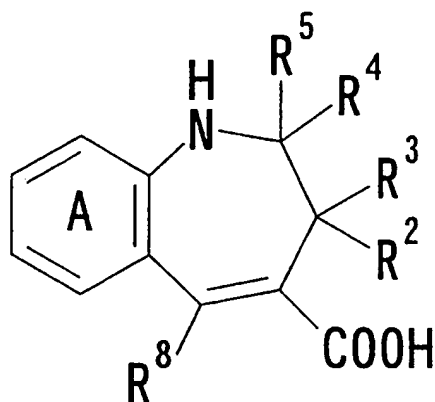
- 5 [式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造する。  
本アシル化反応は通常のアミド形成反応に従って行われる。該アミド形成反応は、ペプチド合成反応などの任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著
- 10 ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク.、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善 (株)、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元
- 15 法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル (DEPC)

を用いる方法等があげられる。本反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。

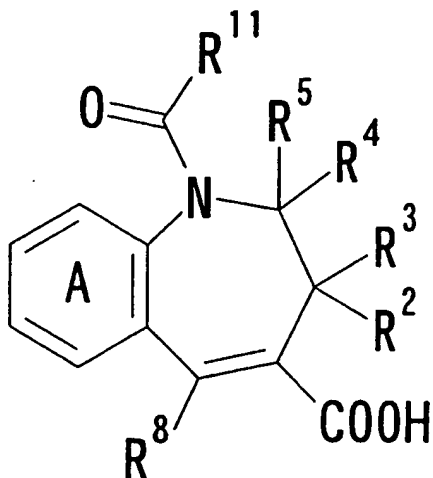
本反応は、原料化合物 1 モルに対してアシル化剤を通常約 1 から 2 モル用いる。反応温度は、通常約  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約  $-10^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $40^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は約 0.1 ~ 約 100 時間、好ましくは約 0.5 ~ 約 40 時間である。

上記（30）記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

10 式



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式

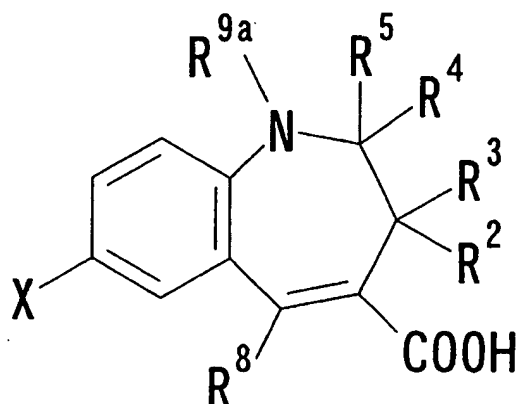


15 [式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造する。

上記（３０）記載の反応は、例えば上記（２６）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

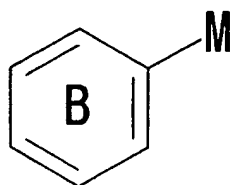
上記（３１）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式

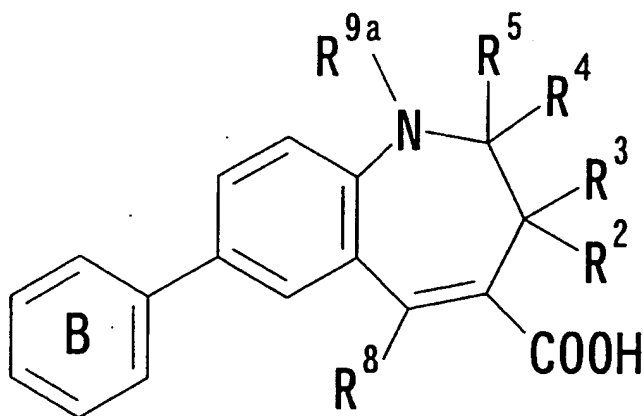


5

[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩と式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩とを反応させ、式



10 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造する。

本反応は触媒の存在下に行ってもよく、かかる触媒としては、ニッケル、パラジウムなどの遷移金属を含む触媒などが挙げられ、より具体的には、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム/トリフェニルホスフィンな

どのパラジウム触媒、 $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$  [ $\text{dppp} = 1, 3$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  [ $\text{Ph} = \text{フェニル}$ ] などのニッケル触媒などが挙げられるが、好ましくはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム/トリフェニルホスフィンなどが用いられる。

- 5 本反応において用いられる触媒の量は、約 0.01~100mol%、好ましくは 0.05~20mol%である。

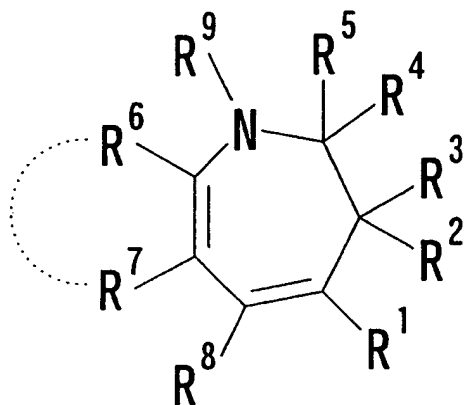
本反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば塩基性炭酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など)、塩基性炭酸水素塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など)、有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、 $N,N$ -ジメチルアミノピリジン、ピコリン、 $N$ -メチルピロリジン、 $N$ -メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど)などが挙げられるが、なかでも塩基性炭酸塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など、好ましくは炭酸カリウム)などが好ましく用いられる。本反応において用いられる塩基の量は、約 0.1~100 当量、好ましくは 1~20 当量である。

- 20 反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒(例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など)、脂肪族炭化水素(例、 $n$ -ヘキサン、など)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、など)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル(IPE)など)、極性溶媒(例、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、など)、プロトン性溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など)、水などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素とメタノール、エタノールのようなプロトン性溶媒との混合溶媒などが好ましく用いられる。

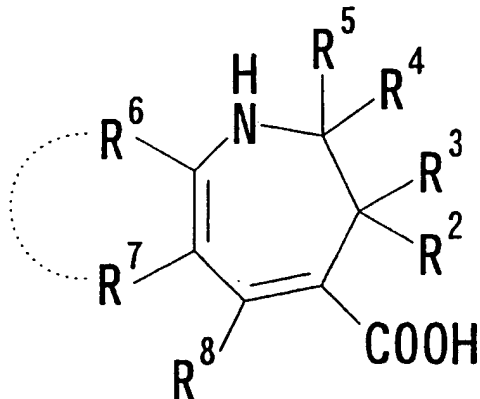
反応温度は通常約-20～200℃、好ましくは約0～100℃であり、反応時間は通常約0.1～100時間、好ましくは約0.5～50時間である。

また、通常、2,3-ジヒドロベンゾアゼピン化合物に対して、ベンゼン化合物は、約0.1～100当量、好ましくは約1～5当量用いられる。

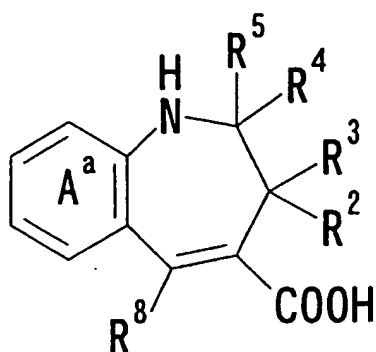
- 5 上記(1)記載の反応で得られる式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の中でも、  
式

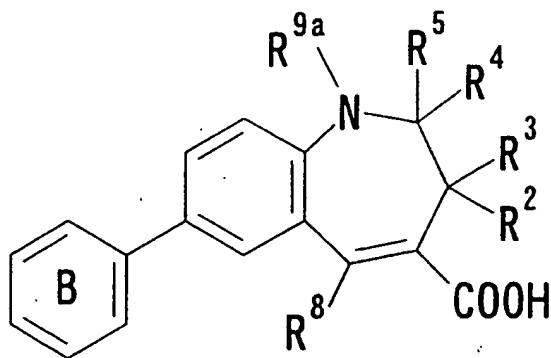


- 10 [式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は結合して環を形成してもよい。但し、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>  
15 とが結合して結合する環は無置換のベンゼン環でない。]で表される化合物またはその塩；および式

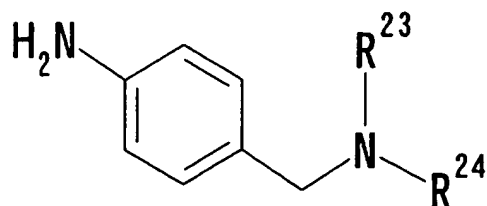


- [式中、環  $A^a$  は置換基を有するベンゼン環を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$  または  $R^2$  と  $R^4$  は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩は、新規化合物であり、自体公知の方法に従って、アニリン誘導体と縮合させて、WO 99/32100、WO 99/32468、特願平11-170345号などに記載のアニリド誘導体を合成するための中間体として有用である。

また、上記(31)記載の反応で得られる式

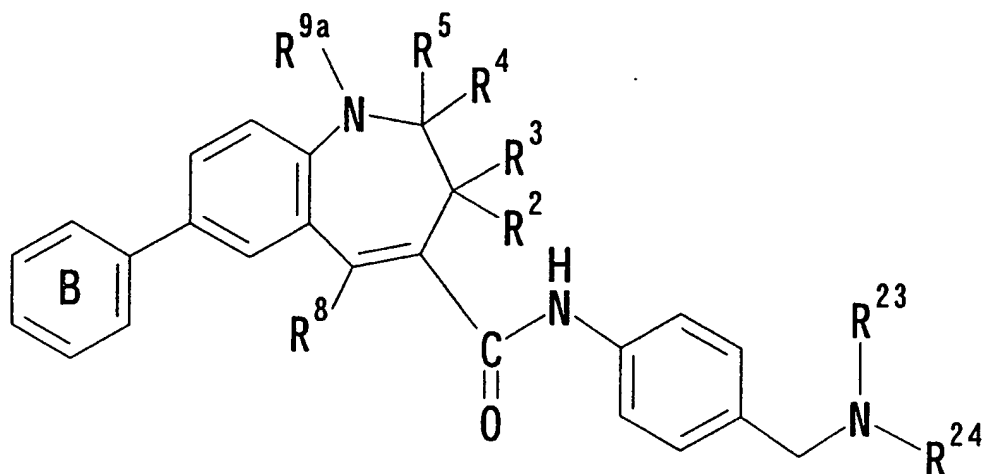


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体は、式





〔式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩との縮合反応（WO 99/32100、WO 99/32468などに記載の公知の縮合反応など）に付すことによって、式



5

〔各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造することができる。

上記式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

- 10    上記式中、 $R^{23}$ としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど）が好ましく、置換されていてもよい低級 $C_{1-6}$ アルキル基がさらに好ましく、とりわけメチル基が好ましい。

- 15     $R^{24}$ としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど；好ましくは、置換されていてもよい低級 $C_{3-8}$ シクロアルキル基；さらに好ましくはシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、テトラヒ  
20    ドロピラニル）が好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下の参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって、本発明を何ら限定するものではない。

## 5 実施例

### 参考例 1

#### 2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリンの合成

- 2-ヒドロキシメチルアニリン(5.0g)を THF(25ml)に溶解した後、ピリジン(6.57ml)を加えた。 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下で p-トルエンスルホニルクロリド(7.74g)の THF(25ml)溶液を滴下し、室温まで昇温した後、2 時間攪拌した。水(25ml)を加え、酢酸エチル(25ml)で抽出した。有機層を 2N 塩酸(20ml)、飽和食塩水(20ml $\times$ 2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残さに IPE(50ml)を加え室温で 0.5 時間攪拌した後、結晶をろ取り IPE(20ml)で洗浄した。減圧乾燥して 2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリン(10.7g, 収率 95.0%)を得た。
- 15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$ ; 1.61(1H, brs), 2.38(3H, s), 4.40(2H, s), 7.00-7.09(2H, m), 7.20-7.28(4H, m), 7.43(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

### 参考例 2

#### 2-ホルミル-N-トシルアニリンの合成

- 2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリン(2.0g)をアセトン(30ml)に溶解した後、二酸化マンガン(3.6g)を加え室温で 15 時間攪拌した。不溶物を濾去し、アセトン(10ml)で洗浄し濃縮した。残さに IPE(10ml)を加え室温で 0.5 時間攪拌した後、結晶をろ取り IPE(5ml)で洗浄した。減圧乾燥して 2-ホルミル-N-トシルアニリン(1.6g, 収率 80.1%)を得た。
- 20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$ ; 2.36(3H, s), 7.12-7.26(3H, m), 7.47-7.52(1H, m), 7.58(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.82(1H, s), 10.76(1H, brs)

### 参考例 3

#### 4-ブromo-2-ホルミル-N-トシルアニリンの合成

2-ホルミル-N-トシルアニリン(1.0g)と酢酸ナトリウム(0.33g)を 90%酢酸水溶

液に懸濁させ、臭素(0.22ml)を加え室温で2時間攪拌した。臭素(0.02ml)を1時間毎に2回追加した。0.5Nチオ硫酸ナトリウム水(10ml)を加え、室温で0.5時間攪拌した後、結晶をろ取し、水(10ml)で洗浄した。減圧乾燥して4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリン(1.2g, 収率93.0%)を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz); 2.38(3H, s), 7.26(2H, d, J=9.0Hz), 7.57-7.71(3H, m), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 9.76(1H, s), 10.65(1H, s)

#### 実施例1

7-ブロモ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチルの合成

- 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリン(1.0g)と4-ブロモ酪酸エチル(0.61g)  
10 をDMF(3ml)に溶解した後、炭酸カリウム(0.58g)を加え、70℃で6時間攪拌した。室温まで放冷し、炭酸ジエチル(20ml)及び20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(1.44g)を加え、室温で3時間攪拌した。2N塩酸(6ml)を加え、酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(5ml×3)、10%塩化ナトリウム水(5ml)で洗浄し、濃縮した。残さにメタノール(10ml)を加え溶解した後、氷冷下で1時間  
15 攪拌した。結晶をろ取し、IPE(5ml)で洗浄した。減圧乾燥して7-ブロモ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチル(0.69g, 収率54.0%)を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz); 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 2.35(3H, s),  
2.86(2H, t, J=5.7Hz), 3.86(2H, t, J=5.7Hz), 4.18(2H, q, J=7.0Hz),  
20 7.13(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(1H, s), 7.41(2H, d, J=8.0Hz), 7.44-7.53(3H, m)

#### 実施例2

7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸の合成

- 7-ブロモ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチル  
(1.0g)を酢酸(4ml)に懸濁させ、室温で濃硫酸(2ml)を徐々に加えた。90℃で2時  
25 間加熱した後、水(0.2ml)を加え6時間攪拌した。濃縮した後、残さを氷冷し10%水酸化ナトリウム水(32ml)、水(20ml)を加えた。不溶物を濾去し、水(5ml)で洗浄した。ろ液に2N塩酸(3.2ml)を加え、晶出した結晶をろ取し、水(5ml)で洗浄した。減圧乾燥して7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.5g, 収率85.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, 300MHz): 2.69 (2H, t, J=4.3Hz), 3.20 (2H, t, J=4.3Hz),  
6.67 (1H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.0Hz),  
7.40 (1H, d, J=2.0Hz), 7.45 (1H, s)

### 実施例 3

#### 5 7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸の合成

無水酢酸 (1.76ml) にぎ酸 (0.8ml) を加え、60℃ に加熱し同温度で 2 時間攪拌した。  
放冷後、THF (10ml) を加えた後、氷冷下で 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
ピン-4-カルボン酸 (1.0g) の THF (10ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。濃  
縮した後、得られた残さに水 (10ml)、1N 水酸化ナトリウム水 (6.0ml) を加え、室  
10 温で 0.5 時間攪拌した。2N 塩酸 (3.0ml) を加え、晶出した結晶をろ取し、水 (5ml)  
で洗浄した。減圧乾燥して 7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピ  
ン-4-カルボン酸 (1.0g, 収率 94.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, 300MHz): 2.73 (2H, t, J=5.2Hz), 3.67 (2H, t, J=5.2Hz),  
7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, s),  
15 8.48 (1H, s)

### 実施例 4

#### 1-ホルミル-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ ン酸の合成

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-  
20 カルボン酸 (0.5g) と 4-エトキシフェニルほう酸 (0.3g) をトルエン (5.8ml)、エタ  
ノール (2.1ml) に懸濁させ、室温でトリフェニルホスフィン (17.7mg) と酢酸パラジ  
ウム (3.8mg) 及び炭酸カリウム (0.7g) 水溶液 (2.1ml) を加えた。65℃ に加熱し同温  
度で 3 時間攪拌した。放冷後、水 (10ml)、THF (15ml)、2N 塩酸 (4ml) を加え、酢酸  
エチル (15ml) を加え分液した。水層に酢酸エチル (15ml) を加え抽出し、有機層を  
25 あわせ、飽和食塩水 (5ml × 2) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
濃縮した。得られた残さにイソプロピルアルコール (IPA) (6ml) を加え室温で 1  
時間攪拌後、氷冷下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、冷 IPE (3ml) で洗浄した。  
減圧乾燥して 1-ホルミル-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ  
ピン-4-カルボン酸 (0.54g, 収率 94.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, 300MHz); 1.35(3H, t, J=6.9Hz), 2.75(2H, m), 3.72(2H, m), 4.08(2H, t, J=6.9Hz), 7.02(2H, d, J=8.6Hz), 7.40(1H, d, J=8.2Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.74(1H, s), 7.92(1H, s), 8.53(1H, s)

#### 参考例 4

##### 5 5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチルの合成

5-ブロモアントラニル酸メチル(200g)をピリジン(600ml)に溶解させ、室温で p-トルエンスルホニルクロリド(174g)を加えた。3 時間攪拌後、反応液に水(600ml)、酢酸エチル(3L)を加え分液した。有機層を 2N 塩酸(200ml×3)、10%塩化ナトリウム水(500ml×3)、水(250ml)で洗浄した。濃縮し得られた残さに IPE(1L)を加え、室温で 3 時間攪拌した。結晶をろ取し、冷 IPE(500ml)で洗浄した。減圧乾燥して 5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル(291g, 収率 87.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz); 2.37(3H, s), 3.88(3H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53(1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.61(1H, d, J=8.9Hz), 7.72(2H, d, J=8.2Hz), 8.03(1H, d, J=2.3Hz), 10.50(1H, s)

##### 15 参考例 5

##### 4-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリンの合成

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル(0.5g)をトルエン(5ml)に溶解し、室温で水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH)(4ml)を滴下した。室温で 0.5 時間攪拌した後、氷冷し 5%硫酸(10ml)を加えた。水(5ml)、トルエン(5ml)、酢酸エチル(10ml)を加えた後、分液した。有機層を濃縮し、得られた結晶をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し 4-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリン(0.44g, 収率 91.0%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz); 2.39(3H, s), 2.47(1H, s), 4.24(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.25-7.31(2H, m), 7.62(2H, d, J=8.3Hz)

##### 25 参考例 6

##### 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリンの合成

4-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-N-トシルアニリン(1.0g)をアセトン(5ml)に懸濁し、二酸化マンガン(2.84g)を加え、室温で 15 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、アセトン(10ml)で洗浄した。濃縮し得られた残さをシリカゲルカラム(n-

ヘキサン)で精製し 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリン(0.55g, 収率 55.2%)を得た。

#### 参考例 7

##### 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリンの合成

- 5 アルゴン雰囲気下、VITRIDE [登録商標] (37.5g)をトルエン(35ml)に溶解させ氷冷した。モルホリン(12.5ml)のトルエン(25ml)溶液を滴下した。

- アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル(5.0g)をトルエン(50ml)溶解し、-10℃に冷却した。先に調製した VITRIDE [登録商標] 溶液を徐々に滴下し、そのままの温度で 2 時間攪拌した。水(50ml)を徐々に滴下した後、硫酸/水=1/4(500ml)を加えた。分液後、水層を酢酸エチル(100ml×2)で抽出し、有機層を水(400ml×4)で洗浄した。有機層を濃縮し残さをシリカゲルカラム(トルエン)精製した。得られた結晶にトルエン(6ml)を加え加熱溶解した後放冷し、0.5 時間攪拌した。IPE(6ml)を加え室温で 0.5 時間、氷冷下で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、IPE(5ml)で洗浄した。減圧乾燥して 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリン(2.29g, 収率 50.0%)を得た。
- 15

#### 参考例 8

##### 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリンの合成

- 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(1.0g)、p-トルエンスルホンアミド(1.7g)、炭酸カリウム(1.4g)の DMSO(5ml)懸濁液を 110-120℃で 1 時間攪拌した。
- 20 次いで、2N 塩酸(7.5ml)を加え同温度で 1 時間攪拌した。室温に冷却し、3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水(10ml)で洗浄した。結晶を減圧乾燥(40℃、2 時間)して、白色結晶の 4-ブロモ-2-ホルミル-N-トシルアニリンを 1.5g(収率 86%)得た。

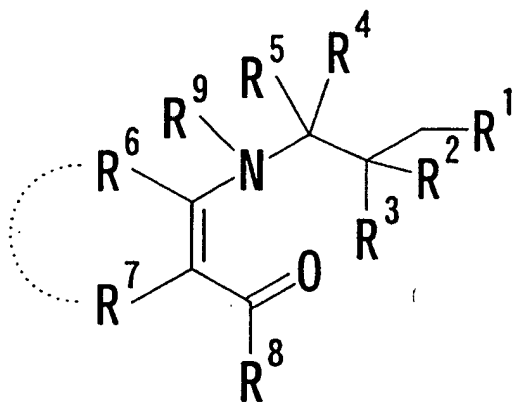
- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, 300MHz); 2.38(3H, s), 7.26(2H, d, J=9.0Hz), 7.57-7.71(3H, m), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 9.76(1H, s), 10.65(1H, s).
- 25

#### 産業上の利用可能性

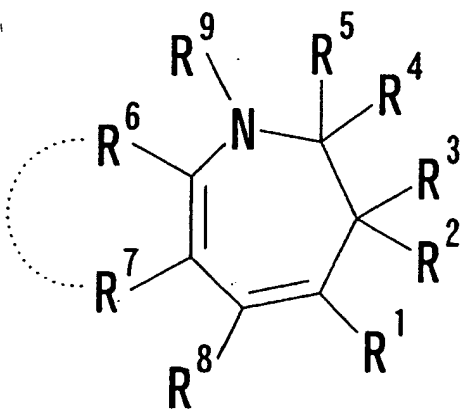
本願発明により、短工程で、安全に、しかも大量合成に適した方法で 2,3-ジヒドロアゼピン誘導体を製造することが可能である。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基
- 10 を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



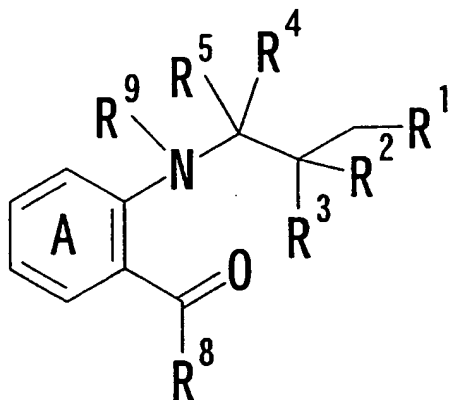
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

- 15 2.  $R^1$ がエステル化されたカルボキシル基である請求項1記載の製造法。
3.  $R^8$ が水素原子である請求項1記載の製造法。

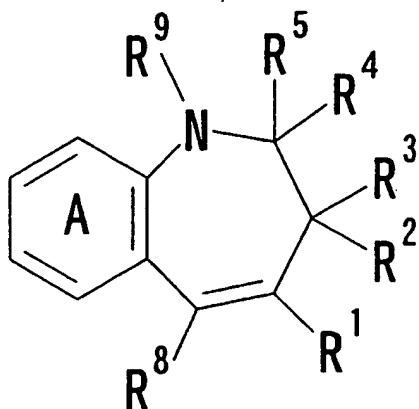
4.  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求項 1 記載の製造法。

5.  $R^9$  が p-トルエンスルホニル基またはアルキル基である請求項 1 記載の製造法。

6. 式



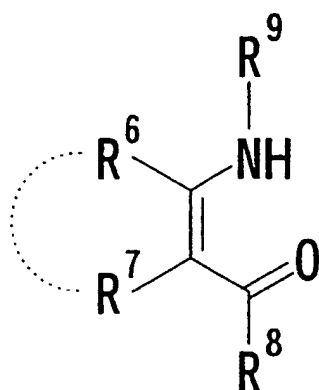
- 5 [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ ,  $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



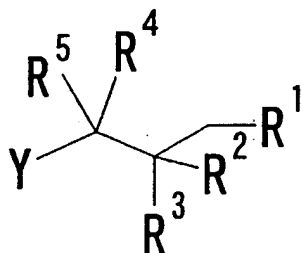
- 15 [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

7. 式

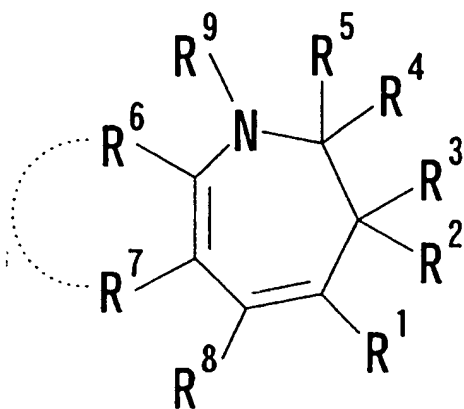




- [式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩と、式

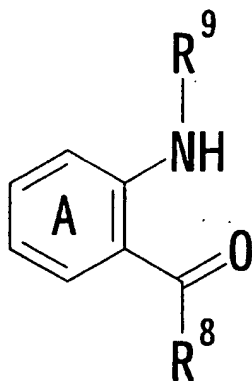


- [式中、Yは脱離基を示し、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

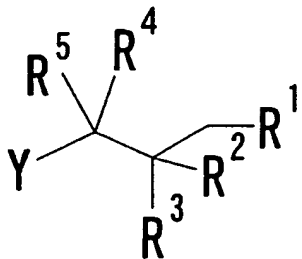


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

8. 式

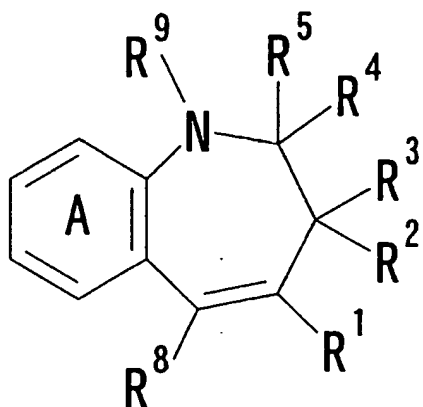


- 5 [式中、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩と、式



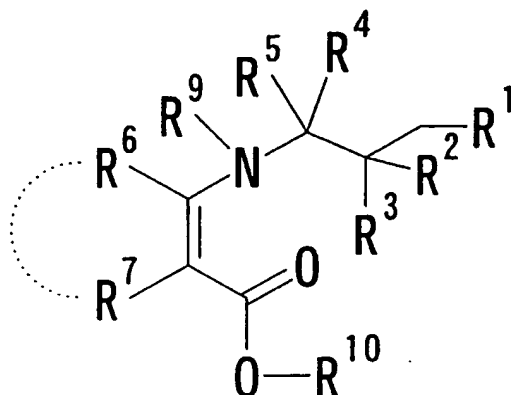
- 10 [式中、Yは脱離基を示し、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$

は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式

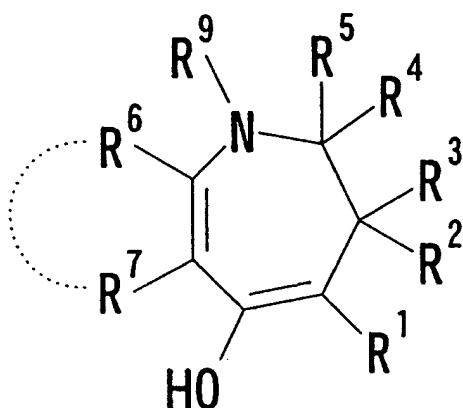


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

5 9. 式



[式中、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は結合して環を形成してもよく、R<sup>10</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>9</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



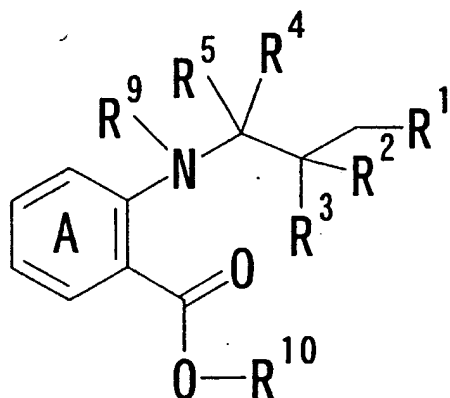
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

10. R<sup>1</sup>がエステル化されたカルボキシル基である請求項9記載の製造法。

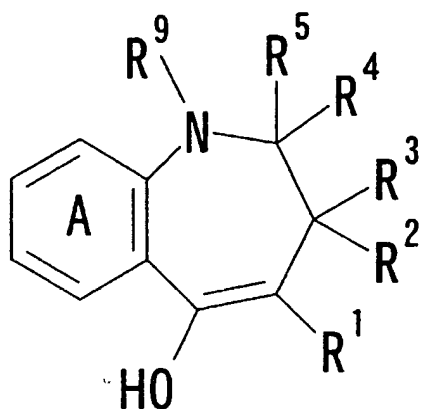
11. R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子である請求項9記載の製造法。

5 12. R<sup>9</sup>がp-トルエンスルホニル基またはアルキル基である請求項9記載の製造法。

13. 式

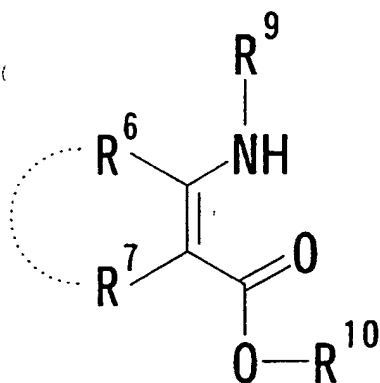


[式中、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>またはR<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は結合して環を形成してもよく、R<sup>10</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>9</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、  
10 環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式  
15

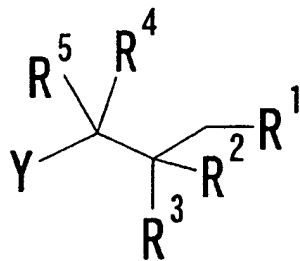


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

#### 14. 式

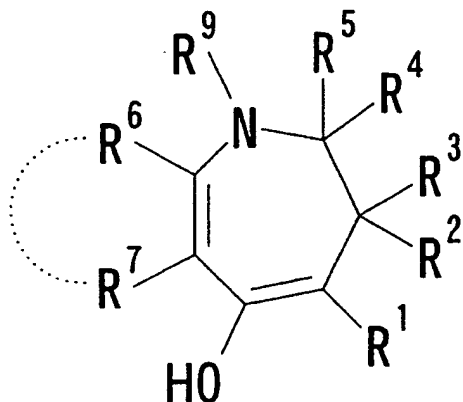


- 5 [式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^{10}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示す]で表される化合物またはその塩と、式



[式中、Yは脱離基を示し、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていても

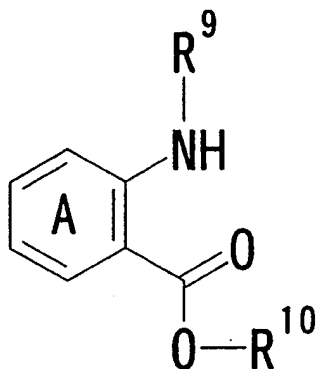
よい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルの存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



5

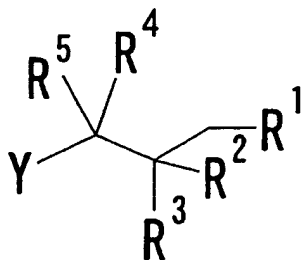
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

15. 式

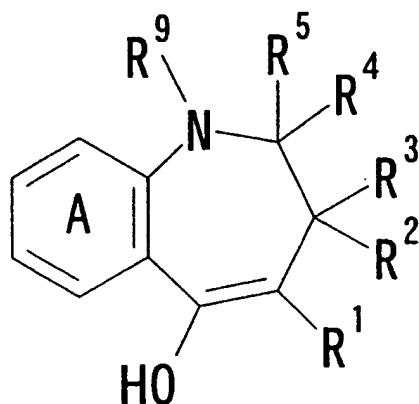


[式中、 $R^{10}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^9$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩と、式

10

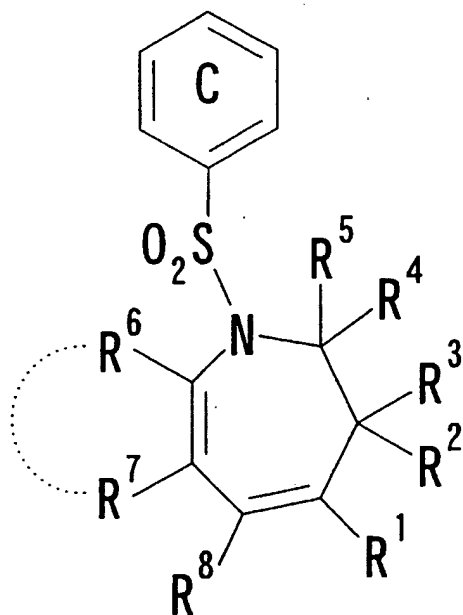


- [式中、Yは脱離基を示し、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>またはR<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩を反応させた後、炭酸ジエステルが存在下で閉環反応に付すことを特徴とする、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

#### 16. 式

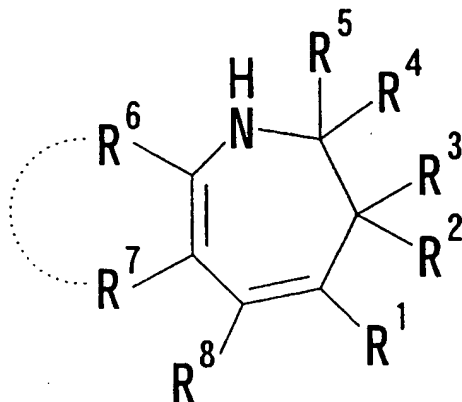


10

[式中、R<sup>1</sup>は電子吸引基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、

置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Cは置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物または

- 5 その塩を脱保護反応に付すことを特徴とする、式



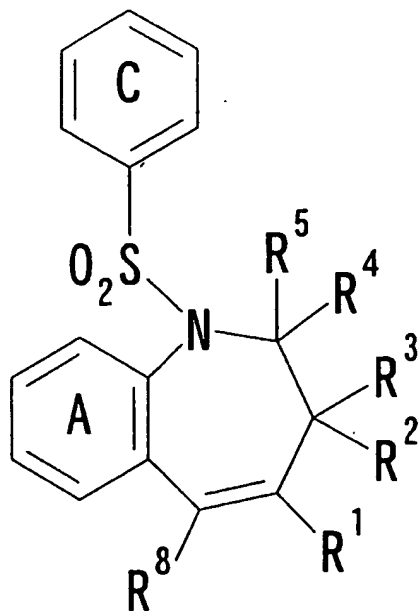
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

17.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である請求項16記載の製造法。

18.  $R^8$ が水素原子である請求項16記載の製造法。

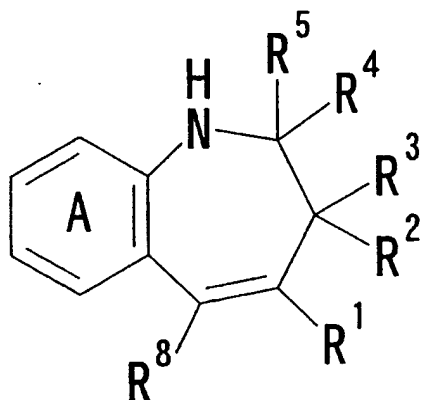
- 10 19. 環Cがp-トリル基である請求項16記載の製造法。

20. 式



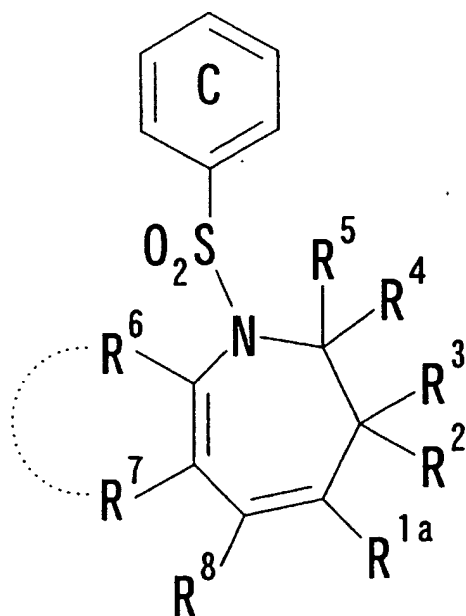


- [式中、 $R^1$ は電子吸引基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Aおよび環Cはそれぞれ置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付すことを特徴とする、式



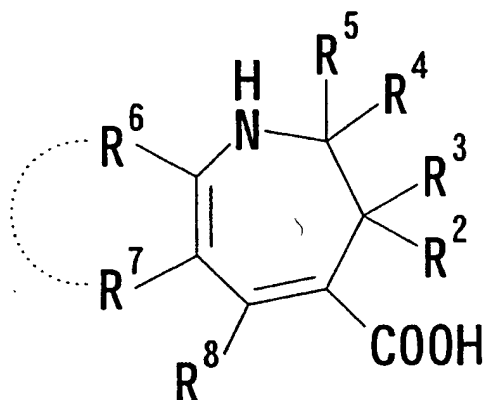
[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

# 10 21. 式



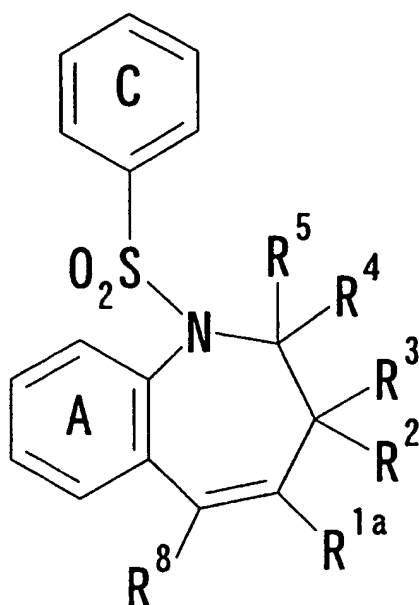
[式中、 $R^{1a}$ はエステル化されたカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基

- またはシアノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Cは置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を酸加水分解反応に付すことを特徴とする、式

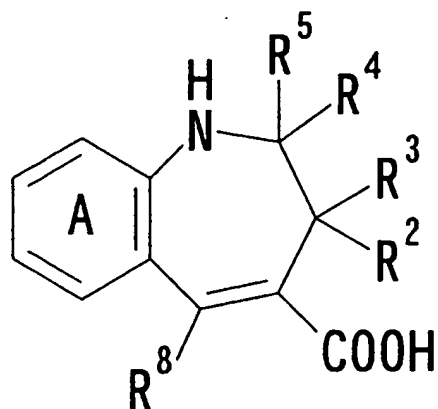


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

- 10 2 2.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である請求項2 1記載の製造法。  
 2 3.  $R^8$ が水素原子である請求項2 1記載の製造法。  
 2 4. 環Cがp-トリル基である請求項2 1記載の製造法。  
 2 5. 式

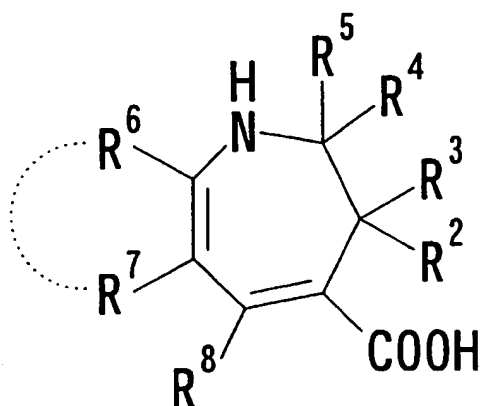


- [式中、 $R^{1a}$ はエステル化されたカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基またはシアノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、環Aおよび環Cはそれぞれ置換基を有してもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩を酸加水分解反応に付すことを特徴とする、式

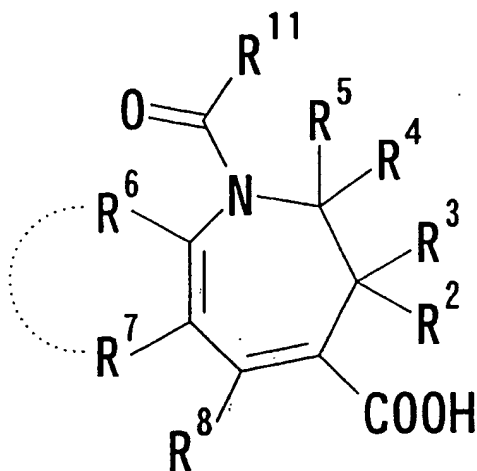


[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

26. 式



- [式中、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^2$ と $R^4$ または $R^6$ と $R^7$ は結合して環を形成してもよい]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付すことを特徴とする、式



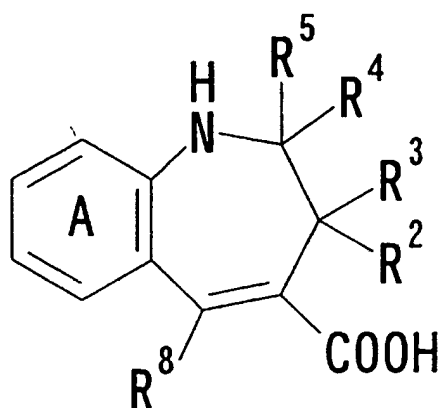
- [式中、 $R^{11}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

27.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である請求項26記載の製造法。

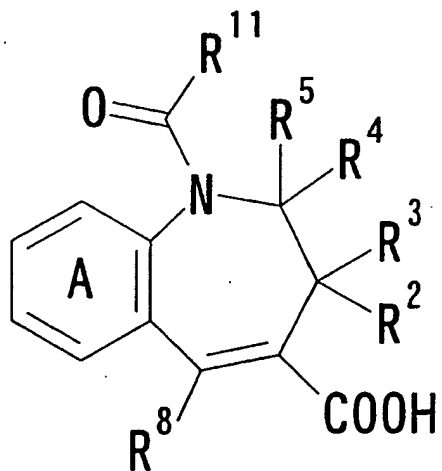
28.  $R^8$ が水素原子である請求項26記載の製造法。

29.  $R^{11}$ が水素原子である請求項26記載の製造法。

30. 式

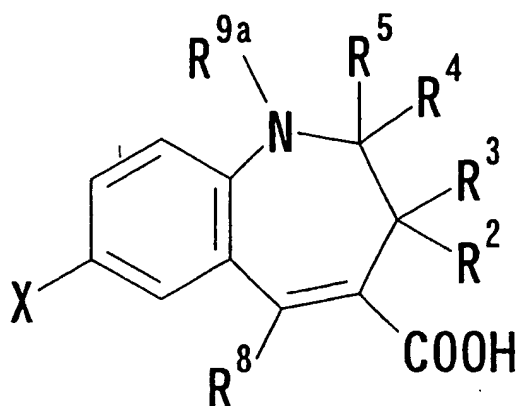


- [式中、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付すことを特徴とする、式

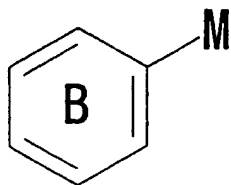


- 10 [式中、 $R^{11}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

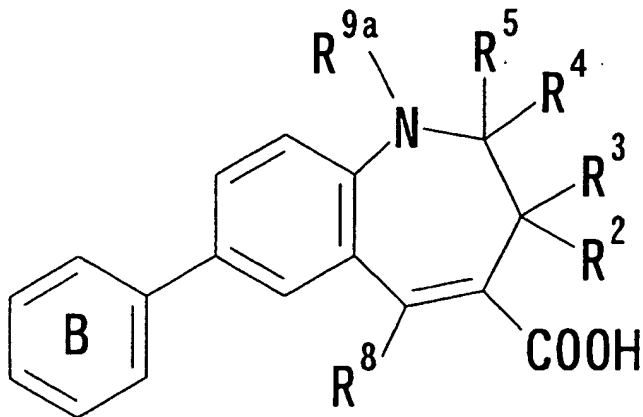
31. 式



- [式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ または $R^2$ と $R^4$ は結合して環を形成してもよく、 $R^{9a}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す]で表される化合物またはその塩と式



- 10 [式中、環  $B$  は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $M$  は  $-MgX'$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^{18})_2$  または  $-SnR^{18}$  を示し、 $X'$  はハロゲン原子を示し、 $R^{18}$  は低級アルキル基を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

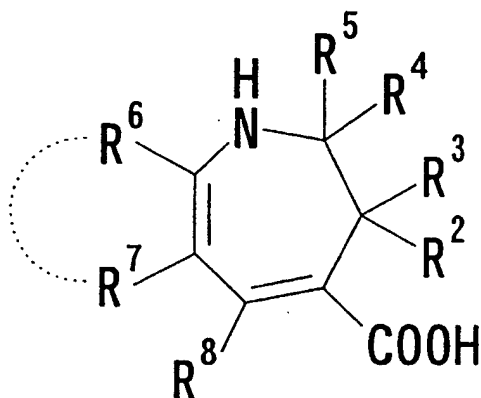
3 2.  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求項 3 1 記載の製造法。

3 3.  $R^8$  が水素原子である請求項 3 1 記載の製造法。

3 4.  $R^9$  が p-トルエンスルホニル基またはアルキル基である請求項 3 1 記載の製造法。

3 5.  $R^9$  がホルミル基である請求項 3 1 記載の製造法。

3 6. 式

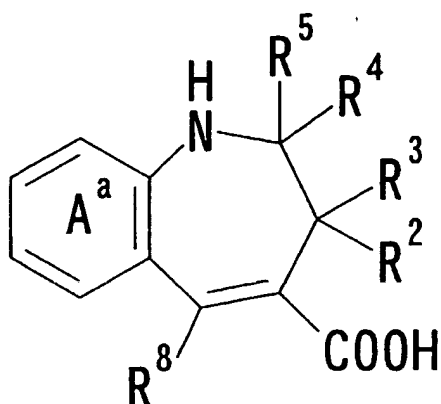


[式中、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ ,  $R^4$  と  $R^5$ ,  $R^2$  と  $R^4$  または  $R^6$  と  $R^7$  は結合して環を形成してもよい。但し、 $R^6$  と  $R^7$  とが結合して結合する環は無置換のベンゼン環でない。]で表される化合物またはその塩。

3 7.  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求項 3 6 記載の化合物。

3 8.  $R^8$  が水素原子である請求項 3 6 記載の化合物。

3 9. 式

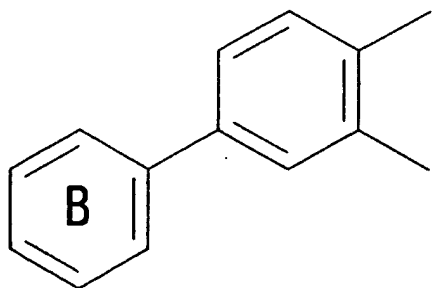


- [式中、環  $A^a$  は置換基を有するベンゼン環を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$  または  $R^2$  と  $R^4$  は結合して環を形成してもよい] で表される化合物またはその塩。

40.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  が水素原子である請求項 39 記載の化合物。

41.  $R^8$  が水素原子である請求項 39 記載の化合物。

- 10 42. 環  $A^a$  が式



[式中、環  $B$  は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す] で表されるベンゼン環である請求項 39 記載の化合物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07D223/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D223/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99),	1-8
A	Reference Example 273,288,289 & JP, 2000-128782, A	36-42
X	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99),	1-8
A	Reference Example 273,288,289 & JP, 11-263764, A	36-42
X	WO, 96/22282, A1 (American Cyanamid Company), 25 July, 1996 (25.07.96),	9-13
A	Reference Example 181-183,187 & JP, 10-512865, A	14-35
X	HIROTA, Takashi et al, "Polycyclic N-hetero compounds. XXI. Synthesis of novel ring system, 4H-imidazo[1',2',:1,6]	9-15
A	pyrimido[5,4-d][1]benzazepine as B-homo-6,11,13,15- tetraazasteroidal analog", Heterocycles, 1986, Vol.24, No.1, pages 143-154	16-35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 November, 2000 (27.11.00)		Date of mailing of the international search report 12 December, 2000 (12.12.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06011

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 897924, A1 (Daiichi Pharmaceutical CO., LTD.), 24 February, 1999 (24.02.99), Full text & JP, 10-45762, A	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06011

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 36 to 42 relate to compounds having a specific structure, while claims 1 to 35 relate to processes for the preparation of compounds not having the specific structure. Additionally, the processes of claims 1 to 15, 16 to 25, 26 to 30, and 31 to 35 relate respectively to different reactants and products, and the processes are also different from each other.

Such being the case, there is no technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and this application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP00/06011	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D223/16			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D223/16			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1992 日本国公開実用新案公報 1971-1992 日本国登録実用新案公報 1994-1996 日本国実用新案登録公報 1996-2000			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO, 99/32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	1-8	
A	1. 7月. 1999 (01. 07. 99) Reference Example 273, 288, 289 & JP, 2000-128782, A	36-42	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 27. 11. 00		国際調査報告の発送日 12.12.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 6247	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)	1-8
A	1. 7月. 1999 (01. 07. 99) Reference Example 273, 288, 289 & JP, 11-263764, A	36-42
X	WO, 96/22282, A1 (American Cyanamid Company) 25. 7月. 1996 (25. 07. 96)	9-13
A	Reference Example 181-183, 187 & JP, 10-512865, A	14-35
X	HIROTA, Takashi et al, "Polycyclic N-hetero compounds. XXI. Synthesis of novel ring system, 4H-imidazo[1', 2', :1, 6]	9-15
A	pyrimido[5, 4-d][1]benzazepine as B-homo-6, 11, 13, 15- tetraazasteroidal analog", Heterocycles, 1986, Vol.24, No.1, pages 143-154	16-35
A	EP, 897924, A1 (Daiichi Pharmaceutical CO., LTD.) 24. 2月. 1999 (24. 02. 99) 全文 & JP, 10-45762, A	1-15

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲36-42は特定の構造を有する化合物に係る発明であるのに対して、請求の範囲1-35は該特定の構造を有さない異なる化合物の製造方法に係る発明であると認められる。また、請求の範囲1-15、16-25、26-30、及び、31-35に記載の製造方法の発明は、それぞれ異なった反応物及び生成物に関するものであり、さらに、その製造方法についても互いに相違しているものと認められる。

したがって、これらの発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるとすることはできず、単一性の要件を満たさないものと認められる。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。